

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

1958

Direktor: Prof. Dr. med. W. Wachsmuth

Die Behandlung des Prostata - Karzinoms
an der Chirurgischen Universitätsklinik
Würzburg in den Jahren 1950 bis 1957.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Adolf S t r e c k e r

aus Würzburg

Würzburg 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. W a c h s m u t h

Die Behandlung des Prostata - Karzinoms
an der Chirurgischen Universitätsklinik
Würzburg in den Jahren 1950 bis 1957.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

A d o l f S t r e c k e r

aus Würzburg

Würzburg 1958

Referent: Privatdozent Dr.med. W. L u t z e y e r .

Korreferent: Professor Dr.med. W. W a c h s m u t h .

Tag der Promotion:

24. 7. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Allgemeines über das Prostatakarzinom und die heutigen Möglichkeiten seiner Behandlung	1
Definition - Häufigkeit - Zur Theorie des Prostatakarzinoms	1
Symptomatologie und Klinik	3
Diagnostik	4
Therapie	6
II. Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms und Ergebnisse an der Chir.Univ.Klinik Würzburg	19
1.) Behandlung mit synthetischen, nicht phosphorylierten Oestrogenen	20
2.) Behandlung mit Dehydroandrosteronacetat	23
3.) Behandlung mit Honvan	24
4.) Gruppe der nicht Behandelten und Einzelfälle mit verschiedenartiger Therapie	29
5.) Praktische Beispiele zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms	30
Epikritische Betrachtung	36
Schrifttum	40
Lebenslauf	44

I. Allgemeines über das Prostatakarzinom und die heutigen Möglichkeiten seiner Behandlung.

Definition.

Das Prostatakarzinom ist Ausdruck einer malignen Entartung des Prostataparenchyms. Es tritt meist als Adenokarzinom auf, seltener als Carcinoma simplex solidum. Mitunter kommt auch ein Scirrhus vor. Es gilt heute als sicher, daß das Karzinom nicht als sekundäre krebsartige Degeneration einer Prostatahypertrophie aufzufassen ist, sondern als Krankheit sui generis (Minder). Während die Hypertrophie von den paraprostatischen Drüsen, also zentral, ihren Ausgang nimmt, und entweder subsphinktar die Urethra umschließt, oder in der vesikulären Form unter Durchstoßen des Lissosphinkters rüsselförmig ins Blasenlumen vorwächst (S u t e r), beginnt das Karzinom in der Regel in peripher gelegenen Abschnitten des Organs und wächst zur Mitte. Bei der Tendenz sich auszudehnen, infiltriert es die Kapsel und dringt in Richtung der Samenblasen und auf die hintere Blasenwand zu vorwärts.

Häufigkeit.

Die medizinische und soziale Bedeutung des Prostatakarzinoms geht aus seiner relativen Häufigkeit hervor. Nach J o h n s und H i r s t ist ein Prostatakarzinom in ca. 5 % Todesursache bei allen Männern im Alter von über 50 Jahren. M o o r e , T i s c h und R i c h konnten in 14 - 15 % ein Karzinom in diesem Alter nachweisen, W a l t h a r d bei über 40jährigen in 30 % der untersuchten Fälle. A n d r e w s et al. geben die Zahl der okkulten Prostatakarzinome mit 4 % im 4. Dezennium auf 26,5 % im 8. Dezennium ansteigend an. v. M e y e n b u r g u. C a t h o m a s fanden bei 100 über 40 Jahre alten, aus verschiedenen Ursachen verstorbenen Männern in 23 % ein okkultes Karzinom der Prostata. Nur bei etwa 1/3 kommt es zur klinischen Manifestation. (M i n d e r).

Zur Theorie des Prostatakarzinoms.

K. H. B a u e r setzt sich in seiner Abhandlung über das Krebsproblem mit der Frage der Krebsentstehung auseinander. Auf den

Erkenntnissen der Klinik, der Pathologie und der Genetik fußend vertritt er den Standpunkt, daß es sich bei der malignen Entartung der somatischen Zelle um eine Mutation handelt, analog der Mutation der Keimzelle, wie sie experimentell reproduzierbar ist. Zum Beweis für die Mutationstheorie führt er Beispiele an, denen zufolge wohldefinierte exogene Noxen im einen Fall eine Genmutation, im andern Fall ein Karzinom auszulösen vermögen. Man denke etwa an Röntgenstrahlen oder an bestimmte carcinogene Kohlenwasserstoffe!

de Vries hat 1901 die Mutation definiert als "jede plötzlich auftretende, dann aber konstant weiter übertragbare und irreversible Änderung im Erbgut der Organismen".

K.H. Bauer faßt sie 1949 zellbiologisch als "eine durch Energiezufuhr von außen eingeleitete und durch eine intrazelluläre Ionisation ausgelöste, plötzliche monomolekulare Änderung eines kleinen Zellbereiches". Dies ist aber auch das Wesen der Umwandlung der normalen somatischen Zelle zur Krebszelle: Die Carcinogenese erfolgt sprunghaft, sie ist irreversibel, sie erweckt in der Zelle neue Eigenschaften unter Beibehaltung alter, und ihre Ursache ist - dort, wo sie bekannt ist (Berufskrebs, Experiment) - hauptsächlich exogener Natur.

Erfolgt die Mutation der Keimzelle an einem einzelnen Gen als dem Träger bestimmter erblicher Wesensmerkmale, so muß man für die somatische Zelle in der Sicht der Mutationstheorie eine mutative Änderung gewisser Wachstums-regulierender Erbstrukturen annehmen. Daraus erhellt, daß die maligne entartete Zelle nicht mehr den Wachstumsregulationen des Organismus unterliegt, sondern "sich schrankenlos, als selbständige Population von Zellen vermehrt, ähnlich wie exogene Parasiten". (Druckrey).

Die Ursache des Prostatakarzinoms läßt sich nach dem heutigen Stand unseres Wissens nicht exakt angeben, jedoch darf man sie wohl mit einiger Berechtigung mit dem Hormonhaushalt des Organismus, insbesondere mit den Sexualhormonen in Zusammenhang bringen.

Es ist bekannt, daß die Prostata in ihrem Wachstum und ihrer Funktion abhängig ist von den Androgenen. Erst unter dem Einfluß des im Hoden gebildeten Testosterons reift sie zu einem funktionsfähigen Organ heran. In exzessiven Dosen rufen Androgene an den Epithelzellen der Prostata Hyperplasie hervor (H u g g i n s). Umgekehrt führt die Kastration, die Ausschaltung der hauptsächlichen Androgen-Bildungsstätte zu einer Involution der akzessorischen Geschlechtsorgane, also auch der Prostata. (B ü c h n e r). Tatsache ist auch, daß bei einem Eunuchen bisher noch nie ein Prostatakarzinom beschrieben worden ist.

Symptomatologie und Klinik.

Dysurische Beschwerden treten relativ spät auf. Sie äußern sich in einem verzögerten Einsetzen der Miktion, wobei der Harnstrahl nur eine geringe Propulsionskraft besitzt, in Pollakisurie und Nykturie und schmerzhafter Miktion. Partielle oder totale Harnverhaltungen deuten darauf hin, daß das Neoplasma die Harnröhre schon erheblich eingeengt hat. Ist der Schließmuskel betroffen, so kommt es zu Harninkontinenz. Die Urinstauung führt zur Ausbildung einer Trabekelblase, zu Hydronephrose und schließlich zu Uraemie und Urosepsis. Das Einwachsen des Tumors in die Nervenscheiden der Prostata verursacht neuralgische Schmerzen.

In jedem Stadium des Tumorwachstums können sich osteoplastische oder osteolytische Metastasen des Skeletts bilden, deren Prädispositionsgebiet Becken, Kreuzbein, untere Lendenwirbelsäule und Oberschenkelknochen sind. Diese Metastasen führen oft zu starken ischialgiformen Schmerzen oder rheumatoïden Beschwerden. Seltener kommen Weichteilmetastasen vor (Leber, Lunge). Ein Symptom biochemischen Charakters ist die Erhöhung der sauren und der alkalischen Serumphosphatase.

W h i t m o r e ordnet das Prostatakarzinom in vier Stadien, mit dem Vorbehalt, daß das Krebsgeschehen ein dynamischer Vorgang ist und daß die Einteilung nach vorwiegend klinischen, nicht nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten erfolgt.

Stadium I: Klinisch latentes Prostatakarzinom ohne irgendwelche Symptome. Lediglich die mikroskopische Untersuchung des Prostatagewebes gibt Aufschluß über die Krankheit.

Stadium II: Klinisch manifestes Karzinom ohne Symptome. Der Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms wird durch die rektale Untersuchung geweckt: Die Prostata ist verhärtet. In diesem Stadium ist der Tumor noch innerhalb der Grenzen der Prostata kapsel gelegen; für Metastasen besteht kein Anhalt.

Stadium III: Der Tumor ist lokal fortgeschritten ohne daß Fernmetastasen vorliegen. Symptome sind in wechselndem Ausmaß vorhanden, entsprechend der Ausdehnung.

Stadium IV: Fortgeschrittenes Prostatakarzinom mit nachweisbaren Fernmetastasen.

Diagnostik.

Die Diagnose stützt sich neben dem Alter und dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten auf folgende Möglichkeiten:

1.) Anamnese. Störungen der Miktion, die seit wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren bestehen können, Hämaturie, mitunter auch Defäkationsbeschwerden, Knochenschmerzen, Gewichtsabnahme, ja sogar manchmal Spontanfrakturen geben die ersten Hinweise.

2.) Die digitale Palpation der Prostata vom Rektum aus. Die Prostata ist vergrößert oder verkleinert, immer aber von harter Konsistenz mit höckriger oder knotiger Oberfläche. Oft verhindern infiltrative Verwachsungen an den seitlichen Randpartien die Abgrenzung des Organs. Die Rektalschleimhaut ist dann über der Prostata nicht mehr verschieblich.

3.) Zytodiagnostik. Mit dieser Methode, bei der Material durch Prostatamassage oder -punktion gewonnen wird, sollen nach Angaben von F a y e r u. J ö n s e n sich gerade die Frühfälle erfassen lassen. W h i t m o r e mißt der Technik nach Lapanikolaou nur geringe Bedeutung zu, da erstens nicht sicher ist, daß das jeweilige Prostatasekret, bzw. das Punktat auch wirklich Krebszellen enthält, und da zweitens die einzelne Krebszelle von der normalen Prostataepithelzelle nur sehr schwer zu unterscheiden ist und daher leicht übersehen wird.

4.) Histologische Untersuchung des Prostatagewebes. Bei dem durch Elektroresektion gewonnenen Material handelt es sich um Gewebe aus dem Urethra-nahen Anteil des Mittellappens. Histologische Veränderungen werden aber nur dann nachzuweisen sein, wenn das Neoplasma schon auf diesen Teil übergegriffen hat. Auch bei der Trokarpunktion ist es eine Sache des Zufalls Krebsgewebe zu erreichen. Die Chance vergrößert sich in dem Maße, in dem der Tumor sich ausdehnt. Die offene perineale Biopsie der Prostata, die von H u d s o n und Mitarbeitern vorgeschlagen wurde, gestattet in etwa 75 % eine sichere Diagnosestellung, stellt jedoch einen Eingriff dar, zu dem sich nicht jeder Patient ohne weiteres bereitfinden wird.

5.) Phosphatasebestimmung. Sie spielt in der Diagnostik und in der Beurteilung des Therapieerfolges, wie später auszuführen sein wird, eine bedeutsame Rolle.

Ein Enzym, das fähig ist, Phosphorsäure - Ester zu hydrolysieren, wurde 1912 von G r o s s e r und H u s l e r in der Darm-Mucosa entdeckt. R o b i s o n fand diese Phosphatase reichlich im wachsenden Knochen mit optimaler Wirksamkeit bei pH 9. Bei gewissen Knochenerkrankungen, die mit osteoplastischer Tätigkeit einhergehen, ist die alkalische Phosphatase beträchtlich vermehrt, so auch beim metastasierenden Prostatakarzinom. (K a y).

Eine saure Phosphatase mit einem Wirkungsoptimum bei pH 5 wurde 1934 gefunden von D a v i e s und unabhängig davon von B a m a n n und R i e d e l in Leber und Niere.

K u t s c h e r und W o l b e r g s wiesen die saure Phosphatase in hoher Konzentration im menschlichen Prostatasekret nach. Beim Prostatakarzinom ist die saure Phosphatase demgegenüber noch weiter erhöht. G u t m a n n und Mitarb., die darauf aufmerksam machten, sehen deren Ursprung in den Zellen osteoplastischer Knochenmetastasen.

Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang der statistische Überblick von W o o d a r d , dem zufolge die saure Serumphosphatase in 78 % der Prostatakrebskranken mit Weichteilmetastasen gegenüber der Norm erhöht war. Bei solchen mit Kno-

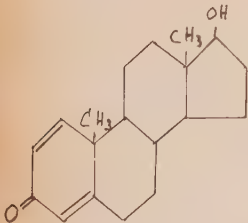
chenmetastasen war sie in 74 % erhöht. Die Rate vermehrter saurer Phosphatase wird bei lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs mit 31 %, bei nur auf das Ursprungsorgan beschränktem Krebs mit 5 % angegeben. Der Anstieg der sauren Serumphosphatase scheint demnach der Ausdehnung des Karzinoms direkt proportional zu sein, während die alkalische Phosphatase als Ausdruck gesteigerter osteoplastischer Tätigkeit aufzufassen ist.

Therapie.

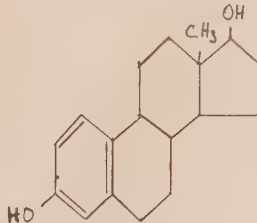
1.) Operation. Eine völlige Heilung ist wie bei jedem anderen Krebs nur durch radikale Entfernung des gesamten krebserkrankten Gewebes zu erreichen. Die Größe des Eingriffs ist abhängig von dem Entwicklungsstadium des Tumors. Bei Frühfällen ist die Prostatektomie unter Mitentfernung der Kapsel und der Samenblasen auf suprapubischem, perinealem oder sakralem Wege durchaus erfolgversprechend, wenngleich die postoperativen Komplikationen, wie Inkontinenz, Fistel- oder Strikturbildung in Kauf genommen werden müssen. Aus dem oben Ausgeführten geht aber hervor, daß die meisten Fälle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Frühfälle mehr sind. Hat der Prozeß weiter um sich gegriffen, so müßte die Operation, um radikal zu sein, in der Exenteration des Beckens bestehen, die Cystektomie, und Rectumexstirpation einschließt. Die hohe Mortalität (13 - 21 % nach W h i t m o r e) und die postoperativen Unannehmlichkeiten für den Kranken ermutigen kaum zu einem solch weitgehenden Eingriff. M i n d e r hält die Operation nur bei jüngeren Patienten für indiziert. Nach K. H. B a u e r kommen für eine Radikaloperation überhaupt nur 3 % aller Prostatakrebskranken in Frage. Einschließlich der Operierten haben von 100 Erkrankten nur vier Aussicht 5 Jahre zu überleben. (A b e l). Die transurethrale Elektresektion als chirurgische Palliativmaßnahme ist ein ungefährlicher Eingriff und wird bei Harnretention mit gutem Erfolg geübt.

2.) Hormontherapie. Sie stellt die heute allgemein angewandte Therapie beim Prostatakarzinom dar, obwohl man sich darüber klar sein muß, daß damit im besten Fall nur ein Regreß des Neo-

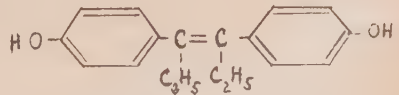
plasmas,nie aber eine echte Heilung zu erzielen ist.
Ohne die hormonalen Zusammenhänge übersehen zu können,hatte
W h i t e 1893 als erster beim Prostatakarzinom als therapeu-
tische Maßnahme die Kastration ausgeführt.Den Auftakt zu
einer zielbewußten und planmäßigen Hormontherapie gab aber
1941 erst H u g g i n s. Er hatte erkannt, daß die maligne
entartete,ebenso wie die normale Prostataepithelzelle zu ih-
rem Wachstum Testosteron benötigt.Folgerichtig schaltete er
durch bilaterale Orchiektomie die Bildungsstätte des Testo-
sterons aus und erreichte damit gute Erfolge.Aus der Überle-
gung heraus,daß Androgene und Oestrogene auf gewisse spezifi-
sche Organe physiologisch antagonistisch wirken,ersetzte er
die Kastration durch Oestrogenverabreichung,was einer "phar-
makologischen Kastration" gleichkommt,wie auch die ähnlichen
Resultate zeigten.Es ergab sich weiterhin,daß nicht nur natür-
lich vorkommende Oestrogene,sondern auch das Stilboestrol
(4,4'Dioxy-diäthylstilben),ein chemisch andersartiger,phar-
makologisch aber oestrogen wirkender Stoff,etwa gleichwertig
zu verwenden sind.Einer neueren Arbeit von J e n t z e r zu-
folge sollen die natürlichen Oestrogene jedoch eine längere
Wirkungsdauer haben als die synthetischen, und noch dort das
Tumorstadium hemmen,wo letztere unwirksam geworden sind.Die
Überlebensquote der mit natürlichen Oestrogenen Behandelten
sei doppelt so hoch als die derjenigen,bei denen allein syn-
thetische Oestrogene gegeben wurden.



Testosteron



Oestradiol



4,4'Dioxy-diäthylstilben

Der Erfolg der Kastration und der Oestrogenbehandlung ist aber
kein universeller und kein dauernder.Selbst bei konsequent

durchgeführter Dauermedikation stellt sich nach einer gewissen Zeit eine Resistenz des Karzinoms gegen die hormonellen Einflüsse ein. H u g g i n s , der Initiator dieser Behandlungsweise gibt selbst zu (1947): "Die Antiandrogenbehandlung des menschlichen Prostatakarzinoms ist nicht vollständig befriedigend, da die Remission der Krankheit in 80 % der Fälle weniger als 5 Jahre dauerte."

Den wohl umfassendsten statistischen Überblick über den chemotherapeutischen Behandlungserfolg verdanken wir N e s - b i t und B a u m. Sie gelangten zu folgenden Ergebnissen:

3 Jahre Überlebenszeit.

Art der Behandlung:	ohne Metastasen:	mit Metastasen:
Stilboestrol	50 %	26 %
Orchiektomie	53,4 %	36,4 %
Stilboestr.+Orchiekt.	66 %	35,2 %
Kontrolle(unbehandelt)	22 %	11 %

5 Jahre Überlebenszeit.

Art der Behandlung:	ohne Metastasen:	mit Metastasen:
Stilboestrol	29 %	10 %
Orchiektomie	31 %	21 %
Stilboestr.+ Orchiekt.	44 %	20 %
Kontrolle(unbehandelt)	10 %	6 %

Hieraus geht eindeutig hervor, daß die chemotherapeutisch Behandelten eine längere Lebenserwartung haben als die nicht Behandelten. Die Orchiektomie zeitigt etwas bessere Erfolge als die reine Oestrogenbehandlung, vor allem bei Vorhandensein von Metastasen. Die Kombination beider Maßnahmen führt zu einer weiteren Lebensverlängerung gegenüber der ausschließlichen Kastration oder der ausschließlichen Oestrogenbehandlung. Im Falle der Metastasierung ist sie jedoch der Orchiektomie allein nicht überlegen.

Die beiden Autoren wiesen ferner nach, daß 30 % der Patienten mit Metastasen weder auf Oestrogene noch auf Kastration an-

sprachen. Sie begründen diese Therapieresistenz mit einer sich einstellenden Androgenunabhängigkeit der Metastasen und fordern daher eine frühzeitige Einleitung der Therapie, auch wenn noch keine subjektiven Beschwerden vorhanden sind.

In diesem Zusammenhang sei auch die Feststellung K.H. Baue r s erwähnt, daß zwischen der Reaktion auf die Hormone und der Höhe der Differenzierung eine enge Korrelation besteht. Das hochdifferenzierte Adeno-Ca spricht sehr viel günstiger an, als das niedriger differenzierte Carcinoma solidum oder scirrhusum.

Einen weiteren Schritt in der Therapie unternahmen D r u c k r e y und R a a b e. Sie hatten an befruchteten Eiern von Paracentrotus lividus die Wirkung des 4,4'-Dioxy- $\alpha\beta$ -diäthylstilbens erprobt und bei einer mittleren wirksamen Dosis von 0,5 γ /ml (Mensch: 30 mg/60 kg) eine Hemmung der Zellteilung und Cytolyse beobachtet. Die natürlichen wie die synthetischen Oestrogene besitzen aber in Körperflüssigkeiten und gerade im sauren Milieu, wie es im Tumorgewebe herrscht, eine schlechte Löslichkeit. Da nach der Druckreyschen These "Die Wirkung eines Giftes ist die Funktion seiner Konzentration am Wirkungs-ort" das Dioxy-diäthylstilben in einer auch das normale proliferierende Zellgewebe schädigenden Dosierung angewandt werden müßte, um einen optimalen Effekt auf das Prostatakarzinom zu erreichen, kamen sie zu einer sehr geschickten Lösung der Konzentrationserhöhung am Wirkungsort.

Die Phosphorsäure-Ester der Oestrogene sind gut wasserlöslich, allerdings weniger oestrogen und kaum cytostatisch wirksam. Da das Prostatakrebsgewebe eine mehr als tausendfache Phosphataseaktivität als andere Körpergewebe besitzt, zudem über ein saures Milieu verfügt, sind damit die Voraussetzungen gegeben, um am Tumor selbst eine elektive Freisetzung des wirk-samen Dioxy-diäthylstilbens aus dem Diphosphat zu erreichen, während die übrigen Körpergewebe den Stoff in der unwirksamen, "cachierten" Form enthalten.

So ist es auch verständlich, daß Feminisierungserscheinungen, eine unerwünschte Nebenwirkung der Oestrogenbehandlung, hierbei zurücktreten. Die Spaltung des Esters erfolgt sehr rasch.

Die Verträglichkeit war am Kaninchen bis zu einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht gut.

Mit dieser Methode wurde eine gezielte organspezifische Chemotherapie des Prostatakarzinoms ermöglicht. Das 4,4'-Dioxy- $\alpha\beta$ -diäthylstilben-diphosphat ist unter dem Namen "Honvan" (Asta-Werke, Brackwede) im Handel und scheint nach den bisherigen Resultaten den anderen Prostatakarzinommitteln überlegen zu sein.

Über günstige Erfahrungen mit Honvan berichten u.a. R a a b e, W i l m a n n s, W a r n e c k e, R o c k s t r o h, B u d - n i o k und Mitarb., sowie S i e g e n t h a l e r und O b r e c h t.

Bei einer subjektiven Dosierung, die sich nach den Serumphosphatasewerten und dem Allgemeinzustand des Kranken richtet - durchschnittlich in den ersten 10 Tagen täglich 1 Injektion zu 500 mg, dann wöchentlich 1000 - 3500 mg. Dauertherapie mit 1-3 x wöchentlich 250 mg - beobachteten sie übereinstimmend bei guter Verträglichkeit des Medikaments eine Verkleinerung des Primärtumors, Rückbildung der osteoplastischen Metastasen und einen raschen Abfall der erhöhten Serumphosphatasewerte sowie Minderung der Restharnmenge. Auch subjektive Besserung des Allgemeinbefindens, Zunahme des Appetits und des Körpergewichtes und ein auffallendes Nachlassen der Metastasenschmerzen wurden konstatiert. Allerdings sprechen auch auf die Honvantherapie nicht alle Fälle von Prostatakarzinom an. Die Nebenerscheinungen, wie unangenehme Sensationen in der Anal- und Genitalregion, gelegentlich auch vorübergehende Schmerzen im Metastasengebiet, sind dagegen kaum von Bedeutung.

So einleuchtend die Antiandrogenbehandlung des Prostatakarzinoms erscheinen mag, so sehr der Erfolg diese Methode rechtfertigt, so ist doch der Wirkungsmechanismus noch nicht eindeutig geklärt.

Nach H e i l m e y e r kommen hierfür drei Möglichkeiten in Betracht:

a.) Die direkte Hemmungswirkung auf die Prostatazellen.

Sie ergibt sich aus dem Antagonismus zwischen Androgenen und Oestrogenen, der aus allgemein medizinischer Erfahrung bekannt

ist. Es handelt sich aber dabei nicht um eine Neutralisation im chemischen Sinn, sondern ist so zu verstehen, daß Oestrogene auf bestimmte Organe als spezifische Wuchsstoffe (z.B. Endometrium, Mamma), auf andere als Anti-Proliferationsstoffe wirken (z.B. Prostata), während Androgene ein genau entgegengesetztes Verhalten zeigen.

b.) Bremswirkung über die Hypophyse.

Sie tritt vor allem bei höheren Dosen hervor. Hierbei müßten sich die natürlichen und die synthetischen Oestrogene hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gleich verhalten, da sie gleiche Hypophysenwirkung haben (D r u c k r e y). Hier sei auch der Vorschlag von B o r n m a n n und L o e s e r wiedergegeben, die Behandlung durch Thyroxin zu unterstützen, das ebenfalls die gonadotrope Funktion der Hypophyse bremst, und gleichzeitig den unter langer Oestrogenzufuhr sich einstellenden Unterfunktionszustand der Schilddrüse kupieren könnte.

c.) Eine universell cytostatische, bzw. cytotoxische Wirkung.

Hierbei sind erhebliche Unterschiede zwischen den natürlichen und den synthetischen Oestrogenen zu erwarten, die D r u c k r e y experimentell an der Zellteilung des Seeigeleies nachweisen konnte. H e i l m e y e r berichtet über Erfolge bei Myeloblastenleukämien mit synthetischen Oestrogenen. Der oestrogene Effekt tritt in dieser Wirkungsweise in den Hintergrund gegenüber der allgemein cytotoxischen Wirkung des 2-wertigen p-Phenols (Dioxy-diäthylstilben!). Den Beweis für eine direkte cytotoxische Wirkung sieht H e i l m e y e r in der erhöhten Harnsäureausscheidung.

Nach D r u c k r e y unterscheiden die Wirkungstypen der Oestrogene sich lediglich durch die Dosis: In Experimenten an der Ratte benötigte er für die indirekte Wirkung über die Hypophyse 0,1 γ Stilboestrol, für die organspezifische Wirkung als Anti-Proliferationsstoff 0,7 γ , für die direkte cytostatische Wirkung 200 mal mehr.

Die Vor- und Nachteile der endokrinen Therapie seien zusammenfassend einander gegenübergestellt.

Subjektiv lassen die Knochenschmerzen im Metastasenbereich im allgemeinen nach wenigen Tagen schon nach. In der Regel

bessern sich die dysurischen Beschwerden ohne weitere Palliativmaßnahmen. Die Restharmengen werden sukzessive kleiner. Der behandelte Kranke hat wieder Appetit, nimmt an Gewicht zu und verspürt eine deutliche Besserung seines Allgemeinbefindens. Patienten, die infolge ihrer Schmerzen in ihren Bewegungen behindert waren, können wieder gehfähig werden.

Objektiv ist ein rascher Abfall der erhöhten sauren Serumphosphatase zur Norm festzustellen, der im Laufe weniger Wochen eintritt. Die alkalische Serumphosphatase steigt in der Regel zunächst an - wohl im Sinne einer gesteigerten mesenchymalen Abwehrtätigkeit des Knochens bei Inaktivierung der Metastasen zu verstehen -, um dann einige Zeit später ebenfalls normale Werte zu erreichen. Röntgenologisch lassen sich mitunter Normalisierungen der Knochenstruktur im Gebiet osteoplastischer oder osteolytischer Metastasen nachweisen. Sehr häufig wird der Primärtumor unter der Behandlung kleiner, vor allem aber weicher in der Konsistenz.

Histologisch ist nach Stilboestrolbehandlung eine Verminderung des Cytoplasmas, sowie Verkleinerung und Pyknose der Zellkerne des Prostatakarcinoms nachzuweisen (M o o r e et al.). H a s c h e - K l ü n d e r und G a c a beschreiben Vakuolisierungen mit elektiver Alteration der Tumorzellen. F e r g u s s o n und F r a n k s sprechen von "evidenter Zelldestruktion der Prostata". Sie fanden aber selbst in Fällen, die histologisch eine ausgeprägte Reaktion auf Oestrogene zeigten, stets noch überlebende Tumorzellen. J a c o b und R o t h a u g e beobachteten bei mit phosphoryliertem Stilboestrol behandelten Patienten Karyorhexis, Karyolysis und Kernpyknose, außerdem Proliferation des bindegewebigen Stromas. Die Mitosenhäufigkeit war in dem von ihnen untersuchten Material nach Honvan-Behandlung deutlich vermindert, wenngleich auch Mitosen selbst nach hoher Dosierung noch vorkamen. Die beiden Autoren betonen ausdrücklich, daß diese histologischen Veränderungen sich nicht von denen unterscheiden, wie sie nach Behandlung mit nicht-phosphoryliertem Stilboestrol auftreten.

F u l l a r berichtet über den Fall eines klinisch gesicherten

metastasierenden Prostatakarzinoms, in dem nach 19 monatiger Honvan-Behandlung der verhältnismäßig große Prostata-tumor in hyaline Schwielenmassen umgewandelt worden sei, die histologisch kein Karzinom mehr erkennen ließen. Neben spärlichen Bindegewebskernen und sklerosierenden Gefäßen waren umschriebene Inseln mit Xanthomzellen, lymphocytären und plasmacellulären Infiltraten vorhanden. Man vermißt allerdings in der Arbeit histologische Befunde der Knochen-metastasen.

Die erwähnten therapeutischen Effekte werden grundsätzlich sowohl durch Kastration, als auch durch die natürlichen und synthetischen Oestrogene ausgelöst. Einige Autoren geben an, daß der Erfolg nach Kastration früher eintritt.

Unerwünschte, aber unvermeidbare Nebenwirkungen äußern sich bei dem durch die Kastration prompt ausgelösten Klimakterium virile in dem vasomotorischen Phänomen der Hitze-wallungen, die sich mit der Zeit aber verlieren. Nach Oestrogenapplikation geht die Libido verloren, die Testes atrophieren und es erfolgt eine Verweiblichung des männlichen Organismus: Der Bartwuchs läßt nach, die Haut wird zarter, im Hüftbereich lagert sich vermehrt Fett an. Eine der unangenehmsten Folgen ist die Gynäkomastie. In dem proliferierenden Mammagewebe soll sich mitunter ein Mammakarzinom entwickeln (B o t s z t e j n und S c h i n z, K e l l e r, L i e - b e g o t t). W h i t m o r e allerdings erwähnt, daß bei sorgfältigem Studium diese Mammakarzinome sich als Metastasen des Prostatakarzinoms erweisen würden. Auch S c h w e i n - g r u b e r schildert einen Fall von pflaumengroßen Metastasen in beiden Brustdrüsen nach Oestrogenbehandlung, bei denen es sich histologisch um ein kleinzelliges Karzinom vom Typ des Prostatakarzinoms handelte.

Schließlich darf man auch die Veränderungen der Psyche im Rahmen der Feminisierung, die viele Patienten sehr belastet, nicht unterschätzen.

Es muß hervorgehoben werden, daß die beschriebenen Feminisierungserscheinungen nach Behandlung mit Stilboestrol-diphosphat (Honvan) kaum je auftreten, auch nicht nach sehr hoher

Dosierung. Demgegenüber kommt es zu den schon früher erwähnten Sensationen in der Genito-Analregion, mitunter auch zu Schmerzen in den Metastasen. Sie lassen sich durch langsame Injektion mildern, halten auch nicht lange an. Übelkeit und Nausea werden hin und wieder konstatiert. S c h w e r d t f e g e r berichtet über drei mit Honvan behandelte Patienten, bei denen eine hämorrhagische Diathese aufgetreten war. Er vertritt die Auffassung, daß durch das Medikament ein Leber- bzw. Kapillarschaden gesetzt worden ist. Alle anderen Autoren, die über Erfahrungen mit Honvan verfügen, haben ihm aber widersprochen. C o t t i e r , L e u p o l d und S c h e i t l i n , sowie P r o u t und Mitarbeiter haben nachgewiesen, daß ein metastasierendes Prostatakarzinom als solches Ursache einer hämorrhagischen Diathese sein kann. Nach ihren Untersuchungen herrscht beim Prostatakarzinom ein Mangel an Fibrinogen, Prothrombin, Ac-Globulin und Proconvertin, durch Invasion des Knochenmarks oder ein proteolytisches Enzym des Prostatagewebes bedingt. Die ersteren konnten die Gerinnungsstörung sogar durch hohe Honvangaben beheben. Vielfach wird die Beobachtung mitgeteilt, daß Honvan noch dort wirksam war, wo sich schon eine Resistenz des Prostatakarzinoms gegen die zuvor verwendeten Oestrogene ausgebildet hatte.

Ohne Berücksichtigung der Honvantherapie sprechen 20 % nicht auf die endokrine Behandlung an (K. H. B a u e r), nach

H i t m o r e sogar 30 %. Die Überlebenszeit der endokrin behandelten beträgt im Durchschnitt 2 Jahre. M i n d e r gibt 3 bis 6 Jahre an. Größere statistische Überblicke der Überlebenszeiten der Honvanbehandlung finden sich in der Literatur verständlicherweise kaum, liegt doch der Beginn dieser Therapie erst einige Jahre zurück. Die Frage, ob und wie Orchiectomie und Oestrogenbehandlung miteinander kombiniert werden sollen, um den weitmöglichsten Erfolg zu erzielen, läßt sich nicht generell beantworten, vor allem nicht, solange der Wirkungsmechanismus der endokrinen Maßnahmen nicht klar erkannt ist. Die Entscheidung darüber wird sich vorerst nach den persönlichen Erfahrungen des jeweiligen Kliniklers richten.

Bislang war nur die Rede von den Keimdrüsenhormonen. Es ist aber nicht angängig, diese und ihre Wirkungen isoliert zu betrachten; wissen wir doch, daß alle innersekretorischen Drüsen des Organismus in einem sinnvoll aufeinander abgestimmten Wechselspiel funktionieren. Die Hypophyse und die Nebennierenrinde müssen einer näheren Betrachtung in ihrem Bezug zu den Sexualhormonen unterzogen werden.

Ganz allgemein produziert die Hypophyse spezifische glandotrope Hormone. Die korrespondierende inkretorische Drüse wird dadurch zur Bildung ihres spezifischen Inkretes angeregt. Ist das glanduläre Inkret reichlich im Blut vorhanden, so hemmt dieses die Produktion des -tropen Hormons des Hypophysenvorderlappens. Einige glandotrope Hormone der Hypophyse sind dabei synergistisch miteinander gekoppelt (z.B. die gonadotropen Hormone mit dem thyreotropen Hormon), andere antagonistisch (z.B. Gonadotropine und ACTH). Betrachtet man unter diesem Aspekt die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen, Nebennierenrinde und Gonaden, so heißt das: Bei einem Ausfall der Keimdrüsenhormone werden vom HVL vermehrt Gonadotropine ausgeschieden, die ACTH-Produktion geht zurück. Morphologisch äußert sich dies in der Umwandlung der basophilen Zellen des HVL's, denen man die Bildung der gonadotropen Hormone zuschreibt, in sog. "Kastrationszellen" (H o f f). Offenbar gilt das aber nur primär, denn B ü c h n e r als Pathologe beschreibt einen Schwund der Basophilen nach Kastration. Wenn der Receptor ausfällt, sistiert nach einiger Zeit die Bildung des spezifischen glandotropen Hormons. Aus dem Phänomen der Virilisierung, die bei manchen Frauen physiologisch nach dem Klimakterium auftritt, darf man wohl auf eine normal, wenn nicht übermäßig funktionierende NNR nach Ausfall der Gonaden schließen.

Als sicher erwiesen gilt, daß bei hoher Konzentration der Sexualhormone im Blut, z.B. durch künstliche Zufuhr, der HVL bezüglich seiner gonadotropen Funktion gehemmt wird und die NNR hypertrophiert. Bekanntlich werden in der NNR auch Androgene gebildet, die kompensatorisch die Funktion des durch Kastration oder Oestrogenzufuhr ausgeschalteten Testosterons wenigstens zum Teil übernehmen.

Aus diesen Überlegungen heraus ist von einigen Autoren zur Behandlung des Prostatakarzinoms zusätzlich die Exstirpation der Nebennieren vorgeschlagen worden. (H u g g i n s und S c o t t , C o x). H e r g e r und S a u e r haben darüber hinaus die Ausschaltung der Hypophyse durch Bestrahlung empfohlen, O l i v e c r o n a sogar die Hypophysektomie. Die Erfolge rechtfertigten aber die Erwartungen nicht, sodaß man von diesen, für alte Menschen doch recht tief eingreifenden Methoden bald wieder abkam; mit Recht, denn der Sinn einer Therapie soll ja nicht nur darin liegen, unter allen Umständen das Leben zu verlängern, sondern ebenso sehr auch darin, den Kranken von seinen Beschwerden zu befreien und ihm die Lebensfreude wiederzugeben und zu erhalten.

Eine einfachere Methode zur Unterdrückung der Nebennierenrinde auf dem Wege über eine Hemmung der ACTH-Produktion ist die Zufuhr von Cortison. B i r k e , F r a n k s s o n und P l a n t i n teilten mit, daß nach Kastration bzw. Oestrogenapplikation beim Prostatakrebskranken die Androgenproduktion, die sich an der Ausscheidung im Harn erweisen läßt, zurückgeht. Nach vier Wochen erreicht sie aber wieder normale oder gar überhöhte Werte. Durch Tagesdosen von 50 bis 75 mg Cortison im Verein mit der Stilboestroltherapie läßt sich jedoch jegliche Androgenproduktion verhindern. Auch M a y o r befürwortet die Kombination mit Cortison zur Ausschaltung der androgenen Metabolite Aetiocholan und Androsteron.

V a l k und O w e n s berichten über Erfolge mit Cortison (Anfangsdosierung 300 mg/die; Erhaltungsdosis 25-50 mg/die) bei Patienten, bei denen das Leiden nach Orchiektomie und Oestrogenbehandlung weiter fortschritt und nicht mehr zu beeinflussen war.

Bei der Behandlung mit Cortison muß man dessen nicht ganz harmlosen Nebenwirkungen durch geeignete Gegenmaßnahmen Rechnung tragen. Obwohl ein Glucocorticoid hat es auch einen geringen mineralogischen Effekt und führt zu Wasser- und Natriumretention, wodurch eine Hypertonie begünstigt werden kann. Durch Kaliumausschwemmung kommt es zu hypokaliämischer Alkalose mit Herzinsuffizienz und Adynamie. Diese mineralogischen Wirkungen sind bei Hydrocortison und Prednison geringer.

Letzteres ist darüber hinaus 5 mal wirksamer als Cortison. Die Glucocorticoide (Corticosteron - Cortison -Hydrocortison - Prednison) hemmen in höherer Dosierung die mesenchymale Gewebsreaktion. So kann z.B. eine larvierte Tuberkulose aktiviert werden. Besonders aber wirken sie Eiweiß-katabolisch, dh. sie fördern die Gluconeogenese aus Eiweiß. Stickstoff wird vermehrt ausgeschieden. Kontraindikationen für Glucocorticoide sind akute Infektionen, Osteoporose, Diabetes mellitus, Thrombosen und Embolien, schwere Herzinsuffizienz und Hypertonie. (W e i s s b e c k e r).

Erwähnt werden muß schließlich noch ein therapeutischer Vorschlag von F u c h s (1952). Er ging von der bekannten Tatsache aus, daß im Harn von kastrierten oder mit Oestrogenen behandelten Männern die aus der NNR stammenden β -17-Ketosteroide die α -17-Ketosteroide, die zum größten Teil Abbauprodukte des Testosterons sind, im Verhältnis von 10:1 überwiegen. Bei normalen geschlechtsreifen Männern ist das Verhältnis genau umgekehrt (α : β = 10:1). Da beim Eunuchen, der ja über eine intakte NNR verfügt, die NNR-Androgene ebenfalls reichlich vorhanden sein müssen, dieser aber bekanntlich kein Prostatakarzinom bekommt, nimmt F u c h s an, daß die Mißerfolge bei der Oestrogentherapie auf einer mangelhaften kompensatorischen Fähigkeit der senilen NNR beruhen, überschüssig Androgene zu bilden. Er substituierte daher mit β -17-Ketosteroiden. Bei dem ersten mit Dehydroandrosteronacetat (Schering) behandelten Fall von Prostatakarzinom trat eine Besserung der dysurischen Beschwerden ein, der Restharn nahm ab, die saure Serumphosphatase sank von 2,41 MME auf 1,3 MME ab (normal: bis 0,4 MME). Es trat sogar eine Gynäkomastie auf.

Wie dieser Wirkungsmechanismus zu erklären ist, bleibt vorerst unklar. Da das Dehydroandrosteron bekanntlich ein durch Reduktion entstandenes Abbauprodukt der Steroidhormone ist, liegt die Vermutung nahe, daß dieser Stoff umgekehrt in der NNR oxydativ zu Corticoiden aufgebaut wird, die dann vielleicht via Hypophyse die endogene NNR - Hormonbildung hemmen.

Über die Behandlung des Prostatakarzinoms mit Epiphysenextrakten berichten A l t i e r i und S o r r e n t i n o .

Durch tägliche Zufuhr von 1 g frischer Drüsensubstanz, unterstützt durch Polyvitamine und Leberextrakte, konnten sie von 14 Patienten 12 bessern. Die Erfolge entsprechen den Wirkungen, wie sie mit der üblichen Antiandrogenbehandlung zu erreichen sind. Die Verfasser schreiben der Epiphyse eine steuernde Wirkung auf Gonaden und NNR zu, wahrscheinlich auf dem Wege über den Hypophysenvorderlappen, und sehen den Vorteil in ihrer Behandlungsweise in einem schnelleren Wirkungseintritt, in der Vermeidung von Oedemen und Feminisierung, sowie in der Verhütung des Mammakarzinoms.

3.) Behandlung mit radioaktiven Isotopen.

In Nordamerika sind in jüngster Zeit Versuche unternommen worden, das Prostatakarzinom mit radioaktivem Gold anzugehen. Au^{198} wird nach suprapubischer Freilegung der Prostata intratumoral appliziert bis zu einer Maximalaktivität von 175 mC. B e a c h und Mitarbeiter, sowie K e r r und Mitarb. berichten über zufriedenstellende Besserungen, jedoch gewinnt man nicht den Eindruck, daß diese Methode der Hormontherapie überlegen ist. R u s c h e hat 80 Patienten mit radioaktivem, kolloidalem Chromphosphat behandelt. Nach dreijähriger Beobachtungszeit teilt er ein ausgezeichnetes klinisches Ergebnis mit.

II. Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms und Ergebnisse an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg seit 1950.

Im Folgenden soll nun ein statistischer Überblick der Behandlungsmethoden und -erfolge beim Prostatakarzinom der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg gegeben werden. Die Statistik umfaßt alle Fälle von Prostatakarzinom, die vom Januar 1950 bis zum Herbst 1957 in stationärer Behandlung der Klinik waren.

Die insgesamt 103 Patienten werden in drei Gruppen gesondert betrachtet. In einer ersten Gruppe sind die Fälle angeführt, die mit synthetischen, nicht-phosphorylierten Oestrogenen (C y r e n A der Firma Bayer, P r o g y n o n M, S t i l - b e t a n) behandelt wurden. Dann folgt eine mit D e h y - d r o a n d r o s t e r o n a c e t a t (Schering) behandelte Gruppe. Diesen steht drittens die Gruppe der Patienten gegenüber, bei denen die Therapie mit H o n v a n (Asta-Werke, Brackwede) durchgeführt wurde.

Die hier aufgeführten Kranken standen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Alter von 43 bis 89 Jahren: Im Durchschnitt waren sie 68,2 Jahre alt. Die Anamnese erstreckte sich über einen Zeitraum von 1 Woche bis zu 6 Jahren (Durchschnitt: 18,4 Monate). Die Diagnose stützte sich auf die Anamnese, den rektalen Palpationsbefund und die cystoskopische Untersuchung. Die Knochenmetastasen wurden röntgenologisch festgestellt. Sofern eine Obduktion angeschossen werden konnte, sind die Ergebnisse berücksichtigt worden. Die sauren und die alkalischen Serumphosphatasen wurden in der Mehrzahl der Fälle bestimmt, regelmäßig allerdings erst in den letzten Jahren. Soweit durch transurethrale Elektroresektion oder durch Prostat-ektomie Material gewonnen wurde, sind die histologischen Befunde zur Bestätigung der klinischen Diagnose herangezogen worden. Es zeigte sich allerdings, daß die histologische Untersuchung des Resektionsmaterials nicht in allen Fällen die Diagnose "Prostatakarzinom" erhärtete. Die abweichenden histologischen Befunde finden ihre Erklärung in dem Wachstum des

Tumors, wie schon in dem allgemeinen Teil der Arbeit erwähnt.

In einer IV. Gruppe ist schließlich noch eine kleine Anzahl von Patienten aufgeführt, die entweder nicht behandelt wurden, oder bei denen die Behandlung in alleiniger Prostatektomie, Röntgenbestrahlung oder alleiniger Orchiectomie bestand. Eine Therapie wurde nicht durchgeführt, wenn der Patient sie ablehnte, oder wenn der Fall ohnehin schon so desolat war, daß jede Hilfe zu spät kam.

Einige der Prostatakrebskranken sind noch in laufender Überwachung der Klinik. Diejenigen, die vom Hausarzt weiter betreut werden, wurden sämtlich angeschrieben und nach ihrem Befinden und ihrer weiteren Behandlung befragt. Auf diese Weise haben wir die Überlebenszeiten aller hier aufgeführten Patienten ermittelt. Die Antworten liefen im IV. Quartal des Jahres 1957 ein. So beziehen sich die Überlebenszeiten nicht auf einen bestimmten Stichtag, sondern auf die jeweils letzte Nachricht in dem Zeitraum vom 1.9.57. bis 31.12.57.

1.) Behandlung mit synthetischen, nicht phosphorylierten Oestrogenen.

G.Nr. F.V.9.	Aufnahme	Name	Al-Ana- termnese	Met.	P'tase		Hist. Bef.	Therapie	Er- folg	Überleb.zeit			
					s.	a.				J.	M.	W.	T.
1 3104	16.11.50.	H.J.	76	3J	+		+	Cyren	+	1			20
1 3153	25.9.50.	R.H.	55	3W	+		+	Cyren+Op.	-		3	3	
1 3246	6.11.50.	Sch.K.	77	8M	-		-	Cyren+Rö.	+		11		
1 3738	22.1.51.	F.M.	62	6M	-	+	-	Cyren	++	6	7	1	
1 3914	7.2.51.	B.A.	64	5M	-	+	+	Cyren	++	6	6		24
1 4194	27.3.51.	P.J.	53	2M	-			Cyren	++	6	5		
1 4359	8.2.51.	Z.A.	75	2J	+		+	Cyren	+		10		16
1 4434	6.4.51.	T.N.	78	6J	-			Cyren	-				25
1 4623	16.3.51.	M.M.	72	3J	-		-	Cyren	++	2		5	
1 5461	14.6.51.	H.B.	72	4M	-			Cyren	++	6	2	2	
1 5565	11.7.51.	K.J.	76	9M	+			Cyren	-			2	

KG.Nr. F.V.9.	Aufnahme	Name	Al- ter	Ana- mnese	Met.	P'tase		Hist.	Therapie	Er- folg	Überleb.zeit			
						s.	a.				J.	M.	W.	T.
1 5934	13.2.51.	Sch.O.	72	6M	-			+	Cyren+Op.	++	2	2		
1 6639	6.9.51.	R.G.	62	4J	-			+	Cyren+Op.	++	6			
1 7033	5.11.51.	R.A.	75	3W	-				Cyren+Prog.	-		3		
1 7654	31.1.52.	K.J.	70	6M	-	+	-		Cyren	-		2	3	
1 7875	13.2.52.	G.A.	67	1J	+	++	++		Cyren+Rö.	++	3	5		
1 8108	17.1.52.	B.G.	64	3J	-				Cyren+Cyren- viren	++	5	7	3	
1 9339	5.6.52.	K.E.	72	2J	-				Cyren	+		11		
1 9501	20.6.52.	G.A.	66	2J	Leber				Cyren	-				5
1 9993	28.8.52.	D.A.	48	6W	-			-	Cyren	++	5			
110832	3.11.52.	R.H.	67	1J	-			+	Cyren	++	4	7		
111387	2.2.53.	N.F.	59	6J	-				Progynon M	++	4	7		
111408	5.1.53.	O.G.	75	3M	+			+	Cyren+Prog.	-				6
111813	3.3.50.	L.P.	69	1J	Lunge	+		-	Cyren	++	3	5		
112265	16.3.53.	K.J.	68	1J	-				Cyren+Prog.	+	1	11		
112460	19.5.53.	E.K.	78	38J	-				Cyren(Op.vor 26 Jahren)	+	1	5	2	
k 1569	11.5.54.	T.E.	62	8J	Leber Lunge	+	(+)	(-)	Cyren+Prog.	++	2	8		
k 9171	26.10.56.	K.J.	76	3W	-	+	(-)	(-)	Cyren+Prog.	+	1			
1 2977	27.10.50.	H.J.-A	77	1W	-			+	Cyren	+		2		10
1 2763	17.10.50.	P.H.	80	18M	+				Cyren	-				13
1 2308	7.9.50.	Sch.A.	76	6M	-				Cyren+Testo- viren	++	7			
1 1747	20.7.50.	W.M.	78	3J	-				Cyren	-				10
1 1509	20.6.50.	K.P.	62	6M	-				Cyren+Rö.	++	2	3		
1 1288	14.6.50.	K.G.	74	3J	-				Cyren	+		2	2	
1 1275	18.5.50.	F!F.	78	2J	-			+	Cyren	-		1		8
1 1216	4.5.50.	B.J.	57	3M	-	+	+	-	Cyren+Testo- viren	++	7	3	2	
1 1215	9.5.50.	K.F.	63	7M	+	+	+	+	Cyren+Rö.	++	2	11	1	
1 1176	22.5.50.	F.L.	75	3J	+				Cyren	-		10		
1 1062	22.5.50.	W.L.	56	?	-				Cyren	++	4	3	2	
1 913	6.4.50.	I.J.	72	2J	-	++	+	+	Cyren+Op.	++	4	6	3	
1 517	29.3.50.	P.F.	58	1J	+	(+)	(++)	-	Cyren	++	7	5		
1 200	14.3.50.	B.J.	77	2J	+			+	Stilbetan	-			2	
h12577	9.1.50.	K.M.	82	1J	-			-	Cyren	-		4		
h12447	13.1.50.	Sch.K.	74	4W	+			+	Cyren	-		2		
h12314	18.1.50.	K.A.	66	4M	+				Cyren	++	3	2	2	
h12286	6.1.50.	K.A.	71	6J	-	+	+	+	Cyren	+		4		

In dieser Zusammenstellung bedeuten die Metastasen, sofern nicht besonders vermerkt, osteolytische oder osteoplastische Knochenmetastasen. Die Serumphosphatasen (normal = - , erhöht = +) entsprechen den Werten vor Beginn der Behandlung. Die Werte nach Abschluß der stationären Behandlung sind in Klammern gesetzt. Für den Erfolg bedeutet + kurzfristige Besserung, ++ eine mindestens 2 Jahre anhaltende Besserung. Trat überhaupt kein Erfolg ein, so wurde ein (-) gesetzt. Einzelne der Fröhntodesfälle sind aber aus Ursachen erfolgt, die nicht in direktem Zusammenhang mit dem Prostata-Ca stehen. Die umrahmten Überlebenszeiten bedeuten, daß der Patient bei Abschluß der Arbeit noch am Leben war.

46 Fälle wurden mit Cyren A (α -Diäthyl-4,4'-dioxystilben, Bayer) behandelt. Dies geschah in Form der Implantation von Cyren-Minen zu 25 mg, bzw. 50 mg unter die Bauchhaut. Die Implantation wurde nach 4 oder 8 Wochen wiederholt. In einigen Fällen wurde zusätzlich Progynon M (Äthinyl-Östradiol, Schering) gegeben. Seit 1954 wird die Cyren-Progynon-Therapie, soweit sie noch an der Klinik Verwendung findet (Bei Unverträglichkeit von Honvan !) nach dem folgenden Schema durchgeführt:

stationär:

I. Cyren A -

Implantation

(100 mg)

Nach 4 Wochen ambulant: Progynon M:

1. Wo.: 3xl Tbl.tgl.

2. Wo.: 2xl Tbl.tgl.

3. Wo.: 1xl Tbl.tgl.

Nach 4 Wochen

Klin. u. serolog. Kontrolle

Evtl. Cyren A-Implantation

(50mg-100mg) u. Progynon M

1xl Tbl.tgl. als Erhaltungsdosis.

5 Patienten waren zuvor prostatektomiert worden (nach Harris-Hryntschak), 4mal erfolgte zusätzlich eine Röntgenbestrahlung der Prostata oder der Metastasen. 2 erhielten neben Cyren Testoviron (Testosteronpropionat, Schering), einer Orchibion (Testis-Totalextrakt, Klinge).

Diese Kombinationen haben aber den Erfolg nicht signifikant beeinflusst, sodaß sie nicht gesondert betrachtet werden sollen. Bei 24 Fällen wurde eine histologische Untersuchung des Prostatagewebes durchgeführt; zum überwiegenden Teil war das Material durch Elektroresektion gewonnen worden. 16 davon zeigten aber nur ein positives Ergebnis. Die Serumphosphatasewerte waren nur in 11 Fällen bestimmt worden. Die Werte können also nicht statistisch verwertet werden.

In der folgenden Tabelle sind die Behandlungsergebnisse der Cyren-Therapie übersichtlich zusammengestellt:

Überleb. Zeit:	2J	in%	3J	in%	5J	in%	Durchschnitt:	Kurzfrist. Besserung:	Kein Erfolg:	
mit Met.:	15	6	40	4	26,6	1	6,6	18,6	2	8
ohne Met:	31	16	51,6	12	38,7	9	29	39,1	8	6
Gesamt:	46	22	47,8	16	34,8	10	21,7	32,4	10	14

2.) Behandlung mit Dehydroandrosteronacetat.

KG.Nr.	Aufnahme	Name	Alt.	Ana- mnese	Met.	P'tase s. a.	Hist.	Therapie	Er- folg	Überleb.zeit			
F.V.9.							Bef.			J.	M.	W.	T.
12263	28.5.51.	Sch.L.	64	2J	-	-	-	DHAA	++	6	3		
1 5783	16.7.51.	S.N.	70	1J	-			+ DHAA+Cyren	++	6	1	2	
1 6045	18.8.51.	B.S.	80	1J	-			- DHAA	++	3			
1 6888	3.10.51.	H.A.	82	1W	-			+ DHAA	+		5		
1 7048	5.11.51.	W.L.	73	8M	-			DHAA+Orchi- bion	++	5	10		
1 7114	23.10.51.	St.F.	70	1J	-			- DHAA	++	4	10		
1 7753	23.1.52.	Z.G.	50	4,5J	+	+	+	DHAA+Cyren	++	5	7		
1 8167	11.1.52.	H.K.	59	2W	-	-	++	+ DHAA	+		2	1	
1 9085	27.11.51.	F.O.	43	9M	+	++	++	DHAA	++	3	1	3	
1 9189	16.6.52.	V.J.	50	4W	-			DHAA	++	5	2	2	
1 9295 (111388)	24.6.52.	K.G.	63	2J	+	+	++	+ DHAA+Prog.+ Cyren	+		8	2	
1 13709	2.9.52.	St.J.	65	1J	+	+	-	DHAA+Cyren	+	1	9		
1 8772	5.5.51.	Sch.O.	71	1J	-	-	(+)-()-	DHAA+Op.+ Cyren	++	6	4		

Für diese Zusammenstellung gelten die gleichen Angaben, wie sie unter der Cyren-Gruppe gemacht wurden.

13 Patienten wurden mit D e h y d r o a n d r o s t e r o n - a c e t a t (Schering) behandelt. Das Medikament wurde in täglichen Dosen von 25 mg gegeben bis zu der maximal an der Klinik verabreichten Gesamtdosis von 5100 mg. Die Therapie wurde stationär in der Klinik eingeleitet, um dann in regelmäßigen Abständen ambulant fortgesetzt zu werden. In 6 Fällen war zusätzlich Cyren, bzw. Progynon M verwendet worden, einer erhielt außerdem Orchibion. In einem Fall war der Hormontherapie die Prostataktomie vorausgegangen.

Auch in dieser Gruppe liegen keine regelmäßig bestimmten Phosphatasewerte vor. Es ergibt sich aber aus der Übersicht, daß bei Knochenmetastasierung die saure Serumphosphatase immer, die alkalische sogar stark erhöht war.

Von 7 histologischen Untersuchungen ergab sich in 4 Fällen ein positives Resultat.

In einer Übersichtstabelle seien auch die Ergebnisse der DHAA-Behandlung veranschaulicht:

Überleb.zeit:	2J	in%	3J	in%	5J	in%	Durchschnitt:	Kurzfrist. Besserung:	Kein Erfolg:	
mit Met.:	4	2	50	2	50	1	25	33,5 Mo	2	0
ohne Met.:	9	7	77,8	7	77,8	5	55,5	50,9 Mo	2	0
Gesamt:	13	9	69,2	9	69,2	6	46,4	45,6 Mo	4	0

3.) Behandlung mit Honvan.

K.G.Nr. F.V.9.	Aufnahme	Name	Al-Ana- termesse	Met.	P'tase		Hist.	Therapie	Er- folg	Überleb.zeit			
					s.	a.	Bef.			J.	M.	W.	T.
k 497	28.5.53.	Sch.J.	66	1J	-	+	(-)+(-)	Honvan+Cyr. +Hydrocort.	++	3	6		
k 1406	12.3.54.	B.G.	66	4M	+	+	-	Honvan+Cyr. +Orchiekt.	++	2			
k 2727	22.10.54.	R.J.	74	1J	-	+	+	Honvan	-				17
k 2728	26.10.54.	G.E.	75	1W	-	+	+	Honvan	-		5		
k 2873	4.10.54.	W.R.	59	2J	+	++	++	Honvan	-		5		18

KG.Nr. F.V.9.	Aufnahme	Name	Al- termnese	Ana- nese	Met.	P'tase		Hist. Bef.	Therapie	Er- folg	Überleb.zt.		
						s.	a.				J.	M.	W.T.
k 3074	7.10.52.	Sch.F.	53	5M	+	+(-) (++)	-(+) (+)	+	Honvan+Cyr. +Progynon	++	4	5	
k 3211	15.12.54.	B.M.	69	2,5J	+	(+)	(+)		Honvan+Rö.	-		4	
k 3709	19.1.55.	U.A.	83	2M	-	(-)	(-)	-	Honvan	+	1	4	
k 3710	20.1.55.	H.M.	76	3J	-	(-)	(-)	-	Honvan+Cyr.	++	2	7	
k 3711	5.2.55.	G.L.	74	1J	-	+(+)	-(+)		Honvan+Cyr. +Progynon	++	2	5	
k 4546	15.3.55.	W.J.	72	3M	+	+(-)	-(-)	+	Honvan+Cyr.	+	1	9	2
L 123	14.10.55.	K.M.	57	3M	+	-(+)	+(+)		Honvan+Prog. +Orchiektom.	++	2		
k 6155	21.11.55.	K.E.	59	2M	+	+(-)	-(-)		Honvan+Orch.	+		7	1
k 6229	27.11.55.	E.M.	63	1J	-	-(+)	-(+)	+	Honvan+Prog.	+		8	3
k 6770	12.53.	B.C.	62	6J	+	+(+)	++(+)		Honvan+Cyr. +Orch.+Prog.	++	2	9	
k 6885	15.2.56. (31.10.50.)	F.P.	67	6,5J	-	+(+)	-(+)		Honvan+Cyr. +Progynon	++	1	7 (6 10)	
k 7453	17.4.56.	M.E.	53	6M	-	-(+)	-(-)		Honvan+Orch.	++	1	4	2
k 7718	17.4.56.	K.G.	59	2J	-	-(+)	-(-)		Honvan+Orch.	++	1	8	
k 8822	15.10.56.	E.E.	83	3M	-	-(-)	+(-)		Honvan+Hy- drocortison	++	1		
k10282	15.12.56.	M.P.	78	6W	-	+(-)	+(-)		Honvan	++	1	2	
k10286	20.12.56.	St.J.	65	2M	-	-(-)	-(-)	+	Honvan	++		8	10
k11582	4.7.57.	P.K.	74	6M	-	+(-)	-(-)		Honvan+Op. +Hydrocort.	+		2	
k12803	11.1.57.	N.K.	66	3M	-	-(-)	-(-)	+	Honvan+Op. +Hydrocort.	+		10	
k11584	16.4.57.	R.A.	80	2J	-	-(-)	-(-)		Honvan+Orch. +Hydrocort.	+		4	2
k11449	14.2.57.	H.P.	68	10J	-	-(-)	-(-)		Honvan(Tabl.) +Cyren B	+		9	
k12187	4.1.55.	H.F.	65	3M	+	++(-)	+(+)		Honvan+Hy- drocortison	++	2	8	
k 8714	9.4.56.	R.G.	72	?	+	+(-)	-(-)		Honvan+Orch. +Hydrocort.	++	1	4	3
k11583	17.6.57.	W.L.	80	3J	-	-(-)	-(-)		Honvan+Orch. +Hydrocort.	+		2	2
k 7008	16.1.56.	H.G.	66	3J	+	++(-)	+(-)		Honvan+Orch.	++	1	11	
k 9181	15.10.56.	M.F.	73	6M	-	-(-)	+(-)	-	Honvan+Orch. +Hydrocort.	+	1	1	2
k 6106	7.11.55.	G.H.	70	2M	+	+(+) (+)	-(+) (-)	+	Honvan+Orch. +Progynon	++	2		
k 6771	20.1.56. (8.10.51)	H.F.	68	4,5J	-	++ (+)	++ (++)	+	Honvan(Op. +Cyr.+Prog.)	+		9 (+)(5)	
k 7014	6.2.56.	B.A.	59	2J	-	+(-)	-(-)	-	Honvan+Prog.	++	1	10	3

Wie bei den vorherigen Zusammenstellungen bedeutet auch hier + unter Metastasen osteolytische oder osteoplastische Knochenmetastasen. Erhöhte Serumphosphatasewerte sind mit + bezeichnet, normale mit -. Die in Klammern gesetzten Symbole entsprechen den Werten nach der Behandlung. Die umrahmten Überlebenszeiten besagen, daß der Patient noch lebt. Patient H.F. (k 6771) war bereits 1951 wegen Prostata-Ca prostatektomiert worden und mit Cyren A und Progynon M behandelt. Es handelte sich also um ein Recidiv nach 4 Jahren. Die statistische Erfassung bezieht sich auf den Beginn der Honvantherapie. Ebenso handelt es sich bei Pat. F.P. (k 6885) um ein Recidiv nach 5 1/4 Jahren. In der Zwischenzeit erfolgte keine Behandlung. Für die Auswertung ist nur der Zeitraum der Honvan-Therapie zugrunde gelegt. Pat. Sch.F. (k 3074) wurde kontinuierlich behandelt, zunächst mit Cyren A und Progynon M, seit Oktober 1954 mit Honvan. Hier wurde die gesamte Beobachtungszeit registriert.

Seit 1954 ist die Therapie des Prostatakarzinoms mit Honvan ($\alpha\beta$ -Diäthyl-dioxystilben-diphosphat, Asta-Werke, Brackwede) an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg eingeführt. Die ersten 33 Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden, sind hier zur 3. Gruppe zusammengefaßt. Bei 12 von ihnen war zusätzlich die bilaterale plastische Orchiektomie durchgeführt worden. In 9 Fällen wurde zusätzlich Hydrocortison verabfolgt. Zum Teil waren die Patienten früher mit Cyren A vorbehandelt. Die beiden Prostatektomien waren ebenfalls der Hormontherapie vorausgegangen. Auch hier zeigten von 13 histologischen Untersuchungen des Prostatagewebes 5 ein negatives Ergebnis. In 12 Fällen waren osteoplastische bzw. osteolytische Knochenmetastasen röntgenologisch nachgewiesen worden.

Die saure und die alkalische Serumphosphatase ist in allen Fällen bestimmt worden. Nach ihren Werten richtete sich die Dauer der Therapie und die Erhaltungsdosis.

Im allgemeinen wurde das nachstehende Behandlungsschema eingehalten:

stationär:

Honvan (i.v. oder als Infusion)

1. Tag }
bis } 1000 mg tgl.
10. Tag }

bis zur 4. Woche: 2 x 500 mg wöchentlich.

ambulant Honvan:

4 Wochen 2 x 500 mg wchtl.

Ab 8.Woche:Klin.und serologische Kontrolle

a.)1 - 2 Tabl.(100 mg)Honvan tgl.

als perorale Dauertherapie

b.)(Evtl.zusätzlich zu a.):

2 x 250 mg Honvan i.v.wchtl.

Orchiektomie und Hydrocortison (je 100 mg) als zusätzliche Therapie zur Steigerung des Hormoneffektes.

Verhalten der Serumphosphatasen beim Prostatakarzinom bei 33 Honvan-behandelten Kranken:

Serumphosphatase (nach Raabe)	erhöht:	normalisiert:	nicht beeinflusst:	Knochen- metastasen:
saure+alkalische Phosphatase:	8	3	3	3
saure P'tase:	9	7	3	5
alkalische P'tase:	4	2	3	2
Gesamtzahl:	21	12	9	12
saure+alkalische P'tase nicht erhöht:	8	-	-	-
nicht bestimmt:	4	2	2	2

Aus der Tabelle geht hervor,daß saure und alkalische Serumphosphatasen nicht in jedem Fall erhöht sind,auch nicht bei Knochenmetastasierung.Ferner zeigt sich,daß die Serumphosphatase nicht immer normalisiert wird (selbst nach hoher Honvan-dosierung!),wobei die saure Phosphatase noch eher beeinflusst wird als die alkalische.In einigen Fällen konnten Vergleichswerte nicht verwendet werden,da die Phosphatase nur lmal bestimmt war,entweder vor Beginn der Therapie oder nachher.

Die Ergebnisse der Honvan-Therapie sind der folgenden Übersichtstabelle zu entnehmen:

Überlebenszeit:	2J	in%	3J	in%	Durchschnitt:	Kurzfrist. Besserung:	Kein Erfolg:	
mit Metastasen:	12	6	50	1	8,3	22,2Mo	4	2
ohne Metastasen:	21	3	14,3	1	4,7	14 Mo	16	2
Gesamtzahl:	33	9	27,3	2	6	17 Mo	20	4

Von 9 zusätzlich mit Hydrocortison behandelten Kranken erreichten vorerst nur 2 die Zweijahresfrist, von 12 Orchiektomierten in dieser Gruppe vorerst nur 4.

Zur Honvantherapie sind noch einige Angaben hinzuzufügen, die aus der Zusammenstellung nicht ersichtlich sind: Bei 29 der insgesamt 33 Patienten standen dysurische Beschwerden im Vordergrund, 4mal kam Hämaturie vor. In einem Fall führte die Spontanfraktur eines Oberschenkels infolge Metastasierung zur Aufdeckung des Karzinoms. In einem anderen Fall war der Patient wegen Lähmung des rechten Beines von der Neurologischen Klinik mit dem Verdacht auf Prostatakarzinom überwiesen worden. 22 der Kranken hatten einen Restharn, 14 sogar akuten Harnverhalt. 9 Patienten gaben außer der Dysurie Skelettschmerzen an. Bei allen konnten röntgenologisch Knochenmetastasen nachgewiesen werden. Mit Ausnahme von zwei Fällen sprach der rektale Palpationsbefund überall eindeutig für ein Prostatakarzinom: Die Oberfläche der Vorsteherdüse war knotig oder höckrig, teilweise war die Schleimhaut nicht verschieblich oder das Organ von der Umgebung nicht abgrenzbar.

Honvan wurde im allgemeinen gut vertragen. Ein großer Teil der Behandelten klagte allerdings über Brennen oder Kribbeln im Damm während und nach der intravenösen Injektion. Diese Sensationen traten nicht auf, wenn das Medikament in Form einer Infusion verabreicht wurde. Nur in einem Fall mußte Honvan wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden. Zweimal stellte sich erst nach einiger Zeit (nach 2 Monaten i.v. Injektion, bzw. nach 1 1/2 jähriger Therapie mit Honvantabletten) Unverträglichkeit ein. Die Therapie wurde dann mit Progynon M fortgesetzt. Es darf nicht verschwiegen werden, daß bei drei mit Honvan behandelten Kranken eine Oedembereitschaft auftrat. Bei einem Patienten, der ausschließlich Honvantabletten bekommen hatte, entstand eine Gynäkomastie. In einigen Fällen verkleinerten sich röntgenologisch die Knochenmetastasen, bei dreien ließ sich eine Zunahme der Metastasen trotz Honvan-Dauertherapie nachweisen. 3mal traten unter der Dauertherapie Metastasen sogar neu auf.

Die 4 Kranken, bei denen gar kein Erfolg zu verzeichnen war, sollen einer näheren Betrachtung unterzogen werden:

Erstens handelt es sich um einen Früh Todesfall nach 17 Tagen durch Lungeninfarkt und Herzversagen bei Herzinsuffizienz nach Embolie der A.femoralis (R.J. k 2727).

Pat. G.E.(k 2728), bei dem das Prostata-Ca. lokal fortgeschritten war, konnte nur ungenügend behandelt werden (4000mg Honvan in einer Woche).

Bei Pat. W.R.(k 2873) waren osteoplastische und osteolytische Metastasen der LWS und des Beckens vorhanden. Neurologisch bestand zudem Verdacht auf Hirnstamm-Metastasen. Trotz einer Gesamtdosis von 16000 mg Honvan im Laufe der stationären Behandlung trat keine Besserung ein. Der Kranke mußte vorzeitig, auf eigenen Wunsch entlassen werden.

Pat. B.M.(k 3211) war schon 2 1/2 Jahre lang mit Cyren A - Implantationen behandelt worden. Es lagen bei Beginn der Honvantherapie osteoplastische und osteolytische Metastasen in der linken Darmbeinschaukel, im linken Schambein und im linken Trochanter major vor. Außerdem bestand linksseitig Hydroureter und Hydronephrose. Der Kranke war bei der Aufnahme schon kachektisch. Hier ließ sich durch Honvan und Röntgenbestrahlung der Metastasen kein Erfolg erzielen.

4.) Gruppe der nicht Behandelten und Einzelfälle mit verschiedenartiger Therapie.

KG.Nr. F.V.9.	Aufnahme	Name	Alt.	Ana- mnese	Met.	P'tase s.	Hist. a.	Therapie	Er- folg	Überleb.zt. J.M.W.T.		
i 3199	22.12.50.	M.R.	75	5J	-			nicht behandelt	-			4
i 5522	5.7.51.	E.F.J.	65	2J	-		-	"	++	6	2	
i 7368	7.12.51	R.L.	79	3J	+			"	-		2	
i 9011	8.5.52.	H.E.	55	4J	-		-	"	++	5	3	3
k 7808	22.6.56.	Sch.N.	60	3M	Hirn- stamm	+	-	"	-			3
k 8235	21.7.56.	B.J.	59	1J	Hirn- stamm	+	-	"	-			3
klo486	13.4.57.	G.L.	68	1J	Hirn- stamm?	-	-	"	-		1	
k 9236	7.12.56.	E.J.	79	?	-	-	-	"		1		11
k 1898	17.5.54.	K.J.	82	4W	-		+	Prostatekt.	-			10
k 2161	9.8.54.	Sch.J.	68	3W	+			Rö-bestrah- lung d. HWS	-		1	
k 6736	2.11.55.	D.J.	56	1W	-		+	Orchiektom.	-			17

8 Patienten wurden nicht behandelt, einer wurde nur prostat-ektomiert, ein anderer nur orchiektomiert. Außerdem ist noch der Fall einer Palliativtherapie mit Röntgenbestrahlung der Metastasen aufgeführt.

Diese 11 Patienten wurden berücksichtigt, weil sie in den erfaßten Zeitraum fallen. Zu einem Vergleich können sie jedoch nicht herangezogen werden, da es sich um prognostisch ungünstige Fälle handelte. Bei den zweien mit mehr als fünfjähriger Überlebenszeit lag vielleicht doch kein Karzinom vor. Die durchschnittliche Überlebenszeit aller beträgt 13,5 Monate, bei denen mit Metastasen 1 Monat, ohne Metastasen 24 Monate.

5.) Praktische Beispiele zur Hormontherapie des Prostata-Ca.

Um den Krankheitsverlauf unter der Hormonbehandlung zu veranschaulichen, seien drei Fälle, die mit Honvan bzw. Cyren behandelt worden sind, näher beschrieben:

Fall 1: S c h. Franz, 51 J. (k 3074) (Vergl. Abb. 1)

Diagnose: Metastasierendes Prostatakarzinom bei Polysklerose.

Anamnese: Aufnahme am 7.10.52. Seit 5 Monaten Miktionsstörungen. Pat. hatte viertelstündlich Harnrang, konnte aber nur mühsam Wasser lassen. 2 Monate zuvor akuter Harnverhalt; vom Hausarzt war deshalb Dauerkatheter gelegt worden. Seit dem 37. Lebensjahr Polysklerose.

Aufnahmebefund: Guter EZ., stark reduzierter AZ. Die rektale Untersuchung der Prostata ergab einen großen, harten Tumor. Dazu neurologische Symptome einer progredienten chron. Polysklerose. Die saure Serumphosphatase war mit 0,9 MME mäßig erhöht, die alkalische Phosphatase mit 1,8 MME normal.

Therapie und Verlauf: Zunächst wurde die transurethrale Elektrotomresektion durchgeführt. Der histologische Befund entsprach einem kleinzelligen Prostata-Ca. mit Anklängen zu ganz unreifem Adeno-Ca. Deutliche Zell- und Kernpolymorphie. Mitosen nur spärlich.

Es wurden 100 mg Cyren A epifascial implantiert. Nach 7 wöchiger stationärer Behandlung wurde der Kranke weitgehend gebessert entlassen. Der Restharn betrug nur noch 60 ccm. Unter Cyren-Implantationen, die in regelmäßigen Abständen stationär vorgenommen wurden, hielt der erträgliche Zustand bis Februar 1954 an. Dann traten wieder stärkere Miktionsbeschwerden auf, die auch zu einer Retentionscystitis führten. Prostatabefund vom 16.2.54.: Deutlich vergrößerter rechter Lappen, sehr derb und höckerig, nach oben nicht abgrenzbar. Die Coli-Harninfektion konnte mit Hilfe von Antibiotikis beherrscht werden, recidierte aber immer wieder. Die Restharmengen waren bei jeder neuerlichen Aufnahme erhöht (200-300 ccm),

konnten aber jeweils im Laufe der stationären Behandlung auf ein unbedeutendes Quantum vermindert werden. Am 23.7.55. war eine nochmalige Elektresektion erforderlich. Der Pat. hatte um diese Zeit 4 kg an Gewicht zugenommen und fühlte sich recht wohl. Lediglich die Harninfektion quälte ihn. Im Oktober 1955 traten erstmals stärkere Schmerzen im Kreuz auf, die in beide Oberschenkel ausstrahlten. Seit dieser Zeit mußten regelmäßig Analgetica gegeben werden. Rö. ließen sich keine Metastasen nachweisen. Die saure P'tase - bislang im Bereich der Norm - war auf 1.28 MME angestiegen, die alkalische P'tase mit 2.4 MME an der oberen Grenze der Norm. Am 2.1.56. wurde mit der Honvan-Kur begonnen. Trotzdem mehrten sich die Knochenschmerzen. Die saure P'tase erreichte extrem hohe Werte (27.5 MME), die alkalische war weniger stark erhöht (5.0 MME). Im Januar 1956 konnte der Kranke, wenn auch unter Beschwerden, zeitweise noch aufstehen. Mitte Februar verschlechterte sich jedoch sein Zustand. Es kam noch eine Pneumonie hinzu.

Am 25.3.56. kam der Pat. unter den Zeichen einer zunehmenden Pneumonie sowie eines Kreislaufversagens bei fortge - schrittener Karzinomkachexie ad exitum. Im Laufe der 3 1/2 jährigen Behandlungszeit waren insgesamt 725 mg Cyren A implantiert worden, dazu im Laufe des ersten halben Jahres tgl. 1 Tabl. Progynon M. Die Gesamtdosis Honvan betrug 20 000 mg.

Auszug aus dem Sektionsbefund des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. E. Kirch): Es handelt sich um ein Prostata-Ca. mit nur wenigen Mitosen. Der Tumor ist ziemlich indifferent und kleinzellig. Es besteht eine gewisse Zell- und Kernatypie, bzw. -polymorphie. Teils wächst der Tumor in kleineren und größeren Nestern, teils breitet er sich auch diffus infiltrierend aus. Es besteht eine auffallende Verfettung der Tumorzellen. Hin und wieder nachweisbare Kernlosigkeit könnte als echte Nekrose aufgefaßt werden.

Ausgedehnte osteoplastische Wirbelsäulenmetastasen und Met. im knöchernen Beckenring.

Ausgedehnte Polysklerose mit bis kirschgroßen alten Herden in allen Hirnteilen und im verlängerten Mark.

Leberverfettung - Stammfettsucht - Hodenatrophie bds. - Gynäkomastie.

Todesursache: Herz- und Kreislaufversagen.

Fall 2: H. Friedrich, 65 J. (k 12187) (Vergl. Abb. 2)

Diagnose: Metastasierendes Prostatakarzinom.

Aufnahme am 5.1.55.

Anamnese: Seit längerer Zeit Beschwerden beim Wasserlassen. Dysurie, Nykturie, Pollakisurie, mangelnde Propulsionskraft des Harnstrahls. Im letzten halben Jahr ca. 15 kg Gewichtsabnahme. Vor 4 Wochen erstmals Schmerzen in der Steißgegend, die in beide Beine ausstrahlten.

Befund: Reduzierter EZ. und AZ. Prostata sehr derb, rechts mehr als links, gut abgrenzbar. Cystoskopisch: Trabekelblase, diffuse fibrinöse Cystitis.

Rö.: Verdacht auf osteoplastische Metastasen des Kreuz- und Steißbeins und der LWS, sowie Verdacht auf paraaortale Lymphknotenmetastasen.

Restharn 190 ccm. Saure Phosphatase 1.04 MME, alkalische P'-tase 4.2 MME.

Therapie und Verlauf: In der Zeit vom 18.1. bis 17.2.55. erhielt der Pat. insgesamt 8000 mg Honvan i.v. Von seiten der Miktio n bestanden keine Beschwerden mehr, sodaß er am 18.2. entlassen werden konnte. Die saure Phosphatase hatte sich nahezu normalisiert (0.5 MME), die alkalische war weiter angestiegen. (7.5 MME). Die Therapie wurde ambulant mit wchtl. 2 x 250 mg Honvan durch den Hausarzt fortgesetzt.

Bei einer erneuten Kontrolle am 16.5.55. hatte der Kranke 12 kg an Gewicht zugenommen. Er hatte keinerlei Miktionsstörungen; Restharn 0. Rektal tastete man die Prostata kleiner, weicher und besser abgrenzbar. Saure P'tase 0.6 MME, alkalische P'tase 1,4 MME. Die Honvan-Erhaltungsdosis wurde auf 500 mg wchtl. erhöht. Vom August bis Oktober 1955 wurde die Honvantherapie unterbrochen. Der Pat. war beschwerdefrei. Dann traten wieder stärkere Schmerzen von der rechten Hüfte in den rechten Fuß ausstrahlend auf. Am 12.2.56. war eine erneute stationäre Behandlung wegen akutem Harnverhalt erforderlich. Restharn 310 ccm. Außerdem Coli-Cystitis.

Röntgenologisch wurden osteoplastische Metastasen im Kreuzbein, in der LWS und in beiden Darmbeinen nachgewiesen. Nach i.v. Verabreichung von insges. 10000 mg Honvan im Verlaufe von 3 Wochen konnte der Patient wieder beschwerdefrei entlassen werden. Saure und alkalische Serumphosphatasen waren allerdings noch erhöht. Als Erhaltungsdosis wurden 2 x 500 mg Honvan wchtl. festgesetzt.

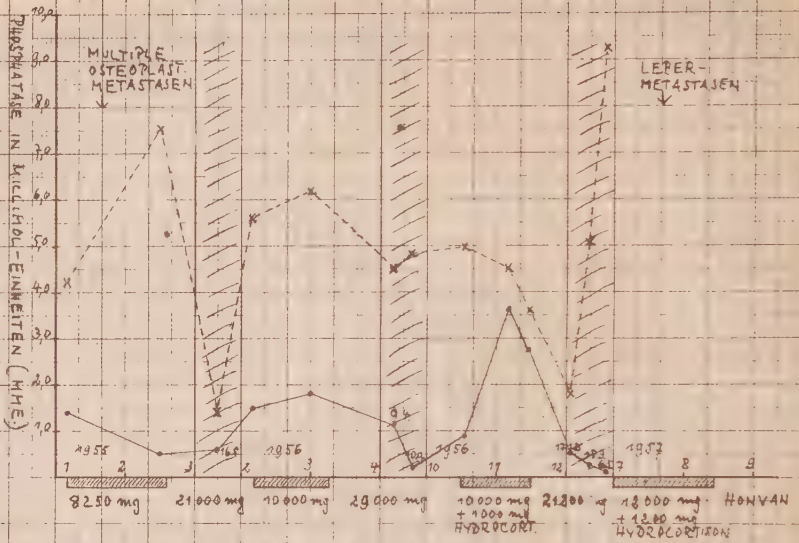
Prostatabefund am 9.4.56.: Rechts oben hart und höckrig, infiltrierend wachsend. Samenblasen nicht zu tasten. Schleimhaut nicht verschieblich. Saure und alk. P'tase noch erhöht. 10.10.56.: Honvan wird ambulant nicht mehr vertragen. Saure P'tase jetzt normal. Pat. klagt wieder über Rückenschmerzen, die ins linke Bein ausstrahlen.

Vom 17.10. bis 13.11.56. stationäre Behandlung. Es wurden 12 Infusionen zu je 1000 mg Honvan + 100 mg Hydrocortison gegeben, die gut vertragen wurden. Bei Entlassung wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens. Leichte Schwellung der Mammae und Atrophie der Hoden. Saure und alk. P'tase weiterhin erhöht.

Am 17.12. hat sich die saure P'tase fast, die alk. vollständig normalisiert. Die Prostata ist groß, unregelmäßig begrenzt und mit harten Knoten durchsetzt. Erhaltungsdosis wchtl. 250 mg Honvan.

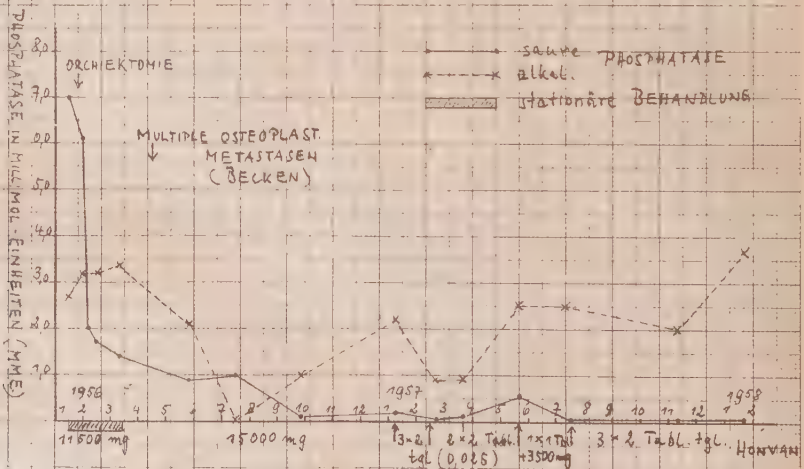
18.3.57.: Die Metastasen haben röntgenologisch zugenommen. Saure P'tase normal, alkalische mäßig erhöht. Therapie: wchtl. 2 x 500 mg Honvan, sowie 2 x 1 Tabl. zu 100 mg Honvan tgl.; später 3 x 2 Tabl. tgl.

Letzte stationäre Behandlung vom 1.7.57. bis 13.8.57. In den letzten 5 Wochen zunehmende Unverträglichkeit des Honvans.: Es traten Schwindelgefühl und Übelkeit auf, die Füße schwellen an und schmerzten bis zu den Unterschenkeln. Kreuzschmerzen oder Miktionsbeschwerden bestehen nicht. Im letzten halben Jahr 5 kg Gewichtsabnahme. Etwa 3mal wchtl. Erbrechen



H. FRIEDRICH, GSJ. (K 12 187)

Abb. 2.



H. GEORG, 66 J. (k. 7008)

Abb. 3.

während der Mahlzeit.

Rektal: Prostata sehr hart, infiltrierend, nicht abgrenzbar. Samenblasen nicht zu tasten, Schleimhaut ist verschieblich. Die Metastasen haben röntgenologisch zugenommen. Trotz erneuter massiver Honvanbehandlung (10 000 mg + 1 000 mg Hydrocortison) verschlechterte sich der Allgemeinzustand unaufhaltsam. Als Zeichen einer Lebermetastasierung stellte sich Ikterus ein. Das Serumbilirubin betrug 3.88 mg%. Am 13.8.57. wurde der Patient mit infauster Prognose nach Hause entlassen.

Fall 3: H. Georg, 66 J. (k 7008) (Vergl. Abb. 3).

Diagnose: Metastasierendes Prostatakarzinom.

Aufnahme am 16.1.56.

Anamnese: Seit 3 Jahren Nykturie (4 - 6x), Pollakisurie. Seit 2 Wochen heftige Kreuzschmerzen in beide Oberschenkel ausstrahlend.

Befund: Prostata sehr hart und derb, in der Größe nicht zu bestimmen, infiltrierend wachsend, z.T. höckrig. Schleimhaut wenig verschieblich. Druckschmerz. Samenblasen nicht zu tasten. Restharn 20 ccm. Saure Phosphatase 7,0 MME, alkalische P'tase 2.7 MME. Gewicht 71 kg.

Therapie und Verlauf: Am 25.1. wird die plastische Orchiektomie vorgenommen. Gleichzeitig wird mit Honvan behandelt. Pat. erhält zunächst insgesamt 11 500 mg i.v. Am Ende der Honvankur hat sich der Kranke gut erholt und wird beschwerdefrei entlassen (13.3.56.). Die saure P'tase ist auf 1.45 MME, die alkalische auf 2.05 MME abgefallen. Als Erhaltungsdosis werden 2 x 500 mg Honvan wchtl. verordnet.

Bei der nächsten Kontrolle am 19.4. ist der Pat. beschwerdefrei. Die Prostata ist weicher geworden.

Röntgenologisch stellen sich im knöchernen Becken mehrere osteoplastische Metastasen dar.

Am 29.5. klagt der Pat. lediglich über Appetitlosigkeit. Die Honvandosid wird auf wchtl. 2 x 250 mg herabgesetzt.

10.1.57.: Kreuzschmerzen, rechtsseitige Ischialgie. Keine Beschwerden von seiten der Miktion. Die osteoplastischen Metastasen haben zugenommen. Sie sind jetzt auch im linken Schenkelhals nachweisbar. Pat. wird auf 3 x 2 Honvantabletten (0,025 g) eingestellt.

Am 18.2.57. weitere Zunahme der Metastasen (LWK !), sowie Verdacht auf multiple kleine Lungenmetastasen. Die Mammae sind nicht wesentlich vergrößert, jedoch derb. Hoden atrophisch. Saure und alkalische Phosphatase liegen im Bereich der Norm. Die Erhaltungsdosis wird auf 2 x 2 Honvantabl. tgl. reduziert. Bei der Kontrolle im Mai 57. werden keine Beschwerden geäußert. Die saure P'tase ist wieder geringgradig angestiegen. Für die weitere Dauertherapie werden 1 Tabl. Honvan tgl. so wie 2 x 250 mg Honvan i.v. wchtl. vorgeschrieben.

Am 17.7. klagt der Pat. über mäßige Kreuzschmerzen, ist aber voll arbeitsfähig. Miktionsbeschwerden werden nicht angegeben. Restharn = 0 ccm. Die Phosphatasewerte sind normal.

Rö.: Multiple Metastasen in den Rippen, in der LWK und im Becken. Lungenmetastasen. Therapie: 3 x 2 Tabl. Honvan tgl.

Kurz vor Weihnachten 1957 erscheint der Patient zu einer wiederholten Nachuntersuchung. Er ist beschwerdefrei, hat guten Appetit. Das Gewicht beträgt 82 kg. Die Prostata ist flach und derb und an der Oberfläche unregelmäßig gestaltet. Sie ist nicht von der Umgebung abzugrenzen. Die Phosphatasewerte sind normal. Erhaltungsdosis: 3 x 2 Tabl. Honvan tgl.

Am 21.1.58. erneute Kontrolle: Pat. gibt an, daß der Appetit nachlasse. Er verträgt nur 2 x 2 Tabletten Honvan tgl. Im übrigen fühle er sich aber durchaus wohl. Der objektive Befund ist unverändert. Saure Phosphatase 0,0 MME, alkalische P'tase 3,7 MME.

Epikritische Betrachtung.

In dieser Arbeit wurden die Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms geschildert, wie sie an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg geübt werden. Das Krankengut umfaßt 103 Patienten aus den Jahren 1950 bis 1957. Sie sind in 4 Gruppen aufgeteilt, je nach der Behandlungsweise, die in dem einzelnen Fall überwog.

Dabei ergab sich für die Therapie mit Dehydroandrosteronacetat eine 2 jährige Überlebenszeit von 69,2 %. Im Durchschnitt lebte der einzelne Patient 45,6 Monate.

Die Cyren-Therapie ermöglichte eine 2 jährige Überlebenszeit von 47,8 %. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 32,4 Monate.

Für die Honvan-Behandlung sieht das Ergebnis so aus: 2 Jahre Überlebenszeit: 27,3 %. Durchschnittliche Überlebenszeit 17 Mo. Über Behandlungsergebnisse mit alleiniger Orchiektomie verfügen wir nicht.

Das nachstehende Diagramm (Abb. 4) gibt die Ergebnisse vergleichend wieder.

Der Statistik zufolge verspricht die DHAA-Therapie den besten Erfolg. Die Behandlung mit Cyren hat demnach geringere Aussichten für die Lebenserwartung. Die Anwendung von Honvan ergab statistisch scheinbar die geringste Chance.

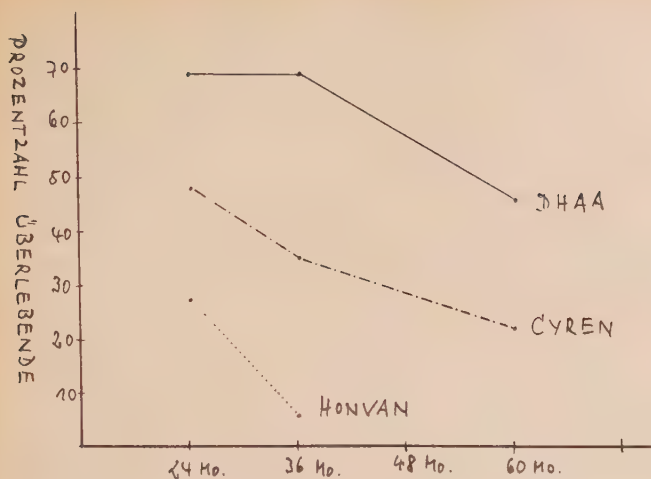


Abb.4.

Dazu ist zu vermerken, daß die Zahl der jeweiligen Fälle zu klein ist, um signifikant zu sein. Darüber hinaus kann der Überblick über die Therapie mit Honvan noch nicht als endgültiges Resultat betrachtet werden, da der Beginn dieser Behandlungsmethode erst wenige Jahre zurückliegt. Von den Honvan-Behandelten lebten bei Abschluß der Arbeit noch über die Hälfte, von den Cyren-Behandelten nur noch ein Viertel. Von den Dreizehn mit DHAA Behandelten leben nur noch fünf. Die Ergebnisse dürfen also nur als vorläufige gewertet werden, dies sich auf jeden Fall noch verbessern werden. Im einzelnen betrachtet entsteht der Eindruck, daß das Honvan infolge seiner exakten Dosierbarkeit, dem raschen Wirkungseintritt, seiner guten Verträglichkeit, bei verhältnismäßig geringen Nebenwirkungen, ein durchaus brauchbares Mittel in der Behandlung des Prostatakarzinoms darstellt.

Der zusätzliche therapeutische Effekt des Hydrocortisons, gemessen an der Lebenserwartung, läßt sich ebenfalls noch nicht absehen. In den einzelnen Fällen ermöglichte Hydrocortison eine bessere Verträglichkeit des Honvans und scheint dessen Wirksamkeit zu verstärken.

Alle diese Chemotherapeutika sind noch keine Heilmittel. Immerhin aber gelingt es mit ihrer Hilfe, die früher aussichtslose Prognose des Krebses der Prostata günstiger zu gestalten. Vor allem spürt der Kranke selbst, daß ihm geholfen wird. Dem Arzt, der wohl um den schließlichen Ausgang des Leidens weiß, ist die Möglichkeit gegeben, dem Kranken das Leben erträglich zu machen und für eine weitere Zeitspanne zu erhalten.

Mit Freuden ergreife ich die Gelegenheit, Herrn Privatdozent Dr. med. W. L u t z e y e r meinen aufrichtigen Dank auszudrücken für die Überlassung des Themas und für seine stete Bereitwilligkeit, mich in Fragen der Ausarbeitung und Anordnung des Stoffes freundlich zu beraten.

Herrn Professor Dr. med. W. W a c h s m u t h gilt mein Dank für die Übernahme des Korreferates.

S c h r i f t t u m

- (1) A b e l, W.: Zschr. Krebsforsch. 56(1948)36 (zit. nach 4)
- (2) A l t t i e r i, A. u. S o r r e n t i n o, F.: Über eine neue Hormontherapie des Prostatakrebsses. Die Epiphysextrakte. Zentr. org. Ges. Chir. 145(1956/57)229 (Ref. Lutzeyer)
- (3) B a m a n n u. R i e d e l : Zschr. f. physiol. Chem. 229(1934) 125 (zit. nach 29)
- (4) B a u e r, K. H.: Das Krebsproblem. Springer 1949
- (5) B e a c h, S a e n g e r u. B e c k e r: Carcinoma of the prostate. Therapy with radioactive colloidal gold. Zentr. org. Ges. Chir. 146(1957)82 (Ref. Schick)
- (6) B i r k e, F r a n k s s o n u. P l a n t i n: Zentr. org. Ges. Chir. 141(1955/56)97 (Ref. Lutzki)
- (7) B o r n m a n n u. L o e s e r: Zit. nach 25
- (8) B o t s z t e j n, Ch. u. S c h i n z, R.: Oncologia (Basel) 1(1948)110 (zit. nach 54)
- (9) B u d n i o k, S t o l l u. A l t v a t e r: Organspezifische Chemotherapie des Prostatakarzinoms. Dtsch. med. Wschr. 4(1955)143
- (10) B ü c h n e r, F.: Allgemeine Pathologie. Urban und Schwarzenberg. 1950
- (11) C o t t i e r, L e u p o l d, S c h e i t l i n: Die hämorrhagische Diathese bei Prostatakarzinom und ihre Behandlung. Schweiz. med. Wschr. 85(1955) Nr. 33 S. 781
- 12) C o x, H. T.: Lancet(1947)425 (zit. nach 4)
- (13) D a v i e s: Biochem. Journ. 28(1934)529 (zit. nach 29)
- (14) D r u c k r e y, H. u. R a a b e, S.: Organspezifische Chemotherapie des Krebses (Prostata-Karzinom) Klin. Wschr. 30(1952)882
- (15) D r u c k r e y, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Therapie des Krebses. Dtsch. med. Wschr. 79(1954)1667
- (16) D r u c k r e y, H.: Diskussionsbemerkung zu 25
- (17) F a y e r u n d J ö n s e n: Zit. nach 43
- (18) F e r g u s s o n u. F r a n k s: The response of prostatic carcinoma to estrogen treatment. Brit. Journ. Surg. 40(1953)422

- (19) F l e m m i n g , E g g e l i n g u. H e i s e : Der heutige
Stand der Behandlung des Prostatakarzinoms.
Münch.med.Wschr.39(1957)1423
- (20) F u c h s , H.K.: Androgenausscheidung beim Prostatakarzinom
vor und nach Behandlung mit Cyren.
Zschr.Urol.Sonderband (1952)325
- (21) F u l l a r , W.: Ein Beitrag zur Honvanbehandlung des Pro-
statakarzinoms.Medizinische 8(1956)285
- (22) G r o s s e r u. H u s l e r : Biochem.Zschr.39(1912)1
(zit.nach 29)
- (23) G u t m a n , E.B., S p r o u l , E. u. G u t m a n , A.B.:
Significance of increased phosphatase acti-
vity of bone at the site of osteoplastic
metastases secondary to carcinoma of the
prostate gland.Am.J.Cancer 28(1936)485
- (24) H a s c h e - K l ü n d e r , R. u. G a c a , A.: Neue Wege
zur Behandlung des Prostata-Carcinoms.
Med.Klin.48(1955)2032
- (25) H e i l m e y e r , L.: Grundlagen und Praxis chemischer
Tumorbehandlung.2.Freiburger Symposium S.204
Springer 1954
- (26) H e r g e r , C.C. u. S a u e r , H.R.: Canc.Res.2(1942)398
(zit.nach 4)
- (27) H o f f , F.: In Lehrbuch der speziellen Pathologischen
Physiologie(8.Aufl.)Fischer 1951
- (28) H u g g i n s , Ch. u. H o d g e s , C.V.: Studies on prostatic
cancer I.The effect of castration of estro-
gen and androgen injection on serum phospha-
tases in metastatic carcinoma of the prostate.
Canc.Res.1(1941)293 (zit.nach 65)
- (29) H u g g i n s , Ch.: Endocrine control of prostatic cancer.
Science 97(1943)541
- (30) H u g g i n s , Ch. u. S c o t t , W.: Ann.Surg.122(1945)1031
(zit.nach 4)
- (31) H u g g i n s , Ch., Yü , S.T., J o n e s , R.: Inhibitory effect
of ethyl carbamate on prostatic cancer.
Science 106(1947)147
- (32) H u d s o n , F i n k l e , H o p k i n s , S p r o u l u.
S t o u t : Prostatic cancer XI.Early pro-
static cancer diagnosed by arbitrary open
perineal biopsy among 300 unselected patients.
Cancer 7(1954)690 (zit.nach 65)

- (33) J a c o b , H. u. R o t h a u g e , C.F.: Zur Frage feingeweblicher Veränderungen des Prostatakarzinoms nach Behandlung mit phosphoryliertem Diäthylstilböstrol. Zschr.Urol.49(1946) Heft 5
- (34) J e n t z e r , A.: Traitement du cancer de la prostate au moyen d'hormones naturelles. Zentr.org.Ges. Chir.138(1955)244 (Ref.Staehler)
- (35) J o h n s , V.J. u. H i r s t , A.: The incidence of carcinoma of the prostate in cirrhosis of the liver. California Med.73(1950)503 (zit.nach 65)
- (36) K a y : Brit.J.Exp.Path.10(1929)253 (zit.nach 29)
- (37) K e l l e r , J.: Zschr.ärztl.Fortsch.(1953)584 u.673 (zit.nach 19)
- (38) K e r r u. Mitarb.: Followup study of one hundred cases of carcinoma of the prostate treated with radioactive gold. Zentr.org.Ges.Chir.141 (1955/56)377 (Ref.Schick)
- (39) K u t s c h e r , W. u. W o l b e r g s , H.: Zb.f.physiol. Chem.236(1935)237 (zit.nach 29)
- (40) L i e b e g o t t , G.: Klin.Wschr.(1948)599 (zit.nach 19)
- (41) M a y o r , G.: Prinzipielle Fragen zur Prostata-Behandlung. Praxis.Schweiz.Rundsch.f.Med.36(1956)818
- (42) v. M e y e n b u r g , H. u. C a t h o m a s , D.: Schweiz. med.Wschr.78(1948)473 (zit.nach 54)
- (43) M i n d e r , J.: Lehrb.der Chir.2.Aufl.Huber 1953.S.340
- (44) M o o r e , W a l t e n b e r g u. R o s e : Jour.Am.Med. Ass.127(1945)60 (zit.nach 4)
- (45) M o o r e , T i s c h u. R i c h : Zit.nach 43
- (46) N e s b i t , R.M. u. B a u m , W.C.: Endocrine control of prostatic carcinoma: Clinical and statistical survey of 1818 cases. Jour.Am.Med.Ass.143 (1950)1317
- (47) O b r e c h t , P.: Die Hormontherapie des Mamma- u. Prostatakarzinoms. Dtsch.med.Wschr.50(1957)2117
- (48) O l i v e c r o n a , H. u. L u f t , R.: Jour.Neurosurg. 10(1953)301 (zit.nach 19)
- (49) P r o u t , S i e g e l , C l i f f t o n , W h i t m o r e : Hemorrhagic diathesis in patients with carcinoma of the prostate. Jour.Am.Med.Ass.160(1956)840
- (50) R a a b e , S.: Grundlagen und Praxis chem.Tumorbehandlung. 2.Freiburger Symposium.S.243.Springer 1954
- (51) R o b i s o n : Biochem.Jour.17(1923)286 (zit.nach 29)

- (52) R o c k s t r o h , H.:Erfahrungen bei der Behandlung des metastasierenden Prostatakarzinoms mit Honvan. Zschr.Urol.48(1955)720
- (53) R u s c h e , C. u. J a f f e , H.L.:Palliative treatment of prostatic cancer with radioactive colloidal chronic phosphate.Zentr.org.Ges.Chir.141 (1955/56)377 (Ref.Hienzschn)
- (54) S i e g e n t h a l e r , W.:Der heutige Stand der Chemotherapie maligner Tumoren.Schweiz.med.Wschr.86 (1956) Nr.31,S.871 und Nr.32,S.899
- (55) S u t e r , F.: in Lehrb.d.Chir.von Brunner et al.Bd.II, Karger,Basel 1951
- (56) S c h w e i n g r u b e r , B.:Prostatakarzinom mit Metastasen in beiden Brustdrüsen nach Hormonbehandlung. Zentr.org.Ges.Chir.143(1956)253 (Ref.Wenz)
- (57) S c h w e r d t f e g e r , K.:Med.Klin.49(1954)1290(zit.nach52)
- (58) V a l k , W.L. u. O w e n s , R.H.:Endocrine inhibition as related to carcinoma of the prostate. Zentr.org.Ges.Chir.137(1955)407(Ref.Ruef)
- (59) d e V r i e s , H.:Die Mutationstheorie.Leipzig 1901(zit.nach 4)
- (60) W a l t h a r d : Zit.nach 43
- (61) W a r n e c k e , C.E.:Gezielte zytostatische Therapie des Prostatakarzinoms.Brun's Beitr.klin.Chir.190 Heft 3(1955)341
- (62) W e i s s b e c k e r , L.:Klin.Pharmakologie u. Therapie inn. Krankh.Vorles.im WS.1955/56 in Freiburg i.Br.
- (63) W h i t e , J.W.:Results of double castration in hypertrophy of the prostate. Ann.Surg.22(1895)1 (zit.nach 65)
- (64) W h i t e , J.W.:Present position of surgery of the hypertrophied prostate. Ann.Surg,18(1893)152 (zit.nach 65)
- (65) W h i t m o r e , W.F.:Hormone therapy in prostatic cancer. Am.Jour.Med.Vol.XXI,5(1956)697
- (66) W i l m a n n s , H.:Gezielte,organspezifische Chemotherapie beim Prostata-Karzinom.Medizinische 1(1954)17
- (67) W o o d a r d , H.Q.:Factors leading to elevations in serum acid glycerophosphatase. Cancer 5(1952)236 (zit.nach 65).

Lebenslauf.

Geboren am 31.8.28. zu Würzburg als Sohn des Sanitätsrats Dr.med. Hugo Strecker und seiner Ehefrau Johanna, geb. Martin. Besuch der Volks- und der Oberschule bis 1948 in Bad Brückenau. Abitur am 1.7.48. an der Oberrealschule in Bad Kissingen. Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg im Wintersemester 1948/49. Physikum im April 1951 in Würzburg. Medizinisches Staatsexamen an der Universität Freiburg i.Br. im Mai 1954 nach dem Studium der letzten vier klinischen Semester daselbst. Vom Juli 1954 bis Januar 1955 Pflichtassistent an der Universitäts-Augenklinik in Freiburg. Vom 1.11.56. bis 1.5.57. Pflichtassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg. Vollapprobation am 27.5.57.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, auch keine anderen Quellen als die angegebenen benutzt habe. Ein mir früher anderweitig gestelltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Bad Brückenau, im April 1958.

Hugo Strecker

